

**Zur Beurteilung der klinischen
Brauchbarkeit blutzuckersenkender
Biguanidderivate**

Bernhard Appel

1962

Digitized by the Internet Archive
in 2026

AUS DER MEDIZINISCHEN POLIKLINIK
DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Direktor: Prof. Dr. W. Seitz

**Zur Beurteilung der klinischen
Brauchbarkeit blutzuckersenkender
Biguanidderivate**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Bernhard Appel
aus Berlin

München 1962

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Professor Dr. W. SEITZ
Dekan: Professor Dr. A. HERRMANN

Tag der mündlichen Prüfung: 23. Oktober 1962



INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
I. EINLEITUNG	5
II. BESPRECHUNG DES VORLIEGENDEN SCHRIFTTUMS	6
1. CHEMIE UND HANDELSNAMEN DER GEBRÄUCHLICHEN BIGUANIDDERIVATE	6
2. DER EINFLUSS VON BIGUANIDEN AUF DEN BLUTZUCKERSPIEGEL	6
A. Untersuchungen an nicht-diabetischen Personen	6
B. Untersuchungen an Personen mit einem latenten Diabetes mellitus	7
C. Untersuchungen an Diabetikern	8
a) Wirksamkeit bei verschiedenen Diabetesformen	8
b) Faktoren, welche die Biguanidwirksamkeit möglicherweise beeinflussen	13
c) Blutzuckersenkende Dosis der einzelnen Biguanidderivate bei Diabetikern	15
3. NEBENWIRKUNGEN DER BIGUANIDTHERAPIE	17
A. Untersuchungen zur Frage einer chronischen Toxizität	17
B. Untersuchungen über das Auftreten von Ketoacidosen	18
C. Gastrointestinale Nebenwirkungen	20
a) Ursache und Häufigkeit	20
b) Möglichkeit zur Verhinderung der gastrointestinalen Nebenerscheinungen	21
D. Sonstige Nebenwirkungen	23
a) Allergo-toxische Nebenerscheinungen	23
b) Beeinflussung der Herzfunktion	24
c) Hypoglykämische Reaktionen	25
4. MÖGLICHKEITEN DER ANWENDUNG VON BIGUANIDEN IN DER DIABETESTHERAPIE	26

	Seite
A. Indikationen	26
a) Biguanide allein	26
b) Biguanide und Sulfonylharnstoffe	26
c) Biguanide und Insulin	28
B. Kontraindikation	29
III. EIGENE UNTERSUCHUNGEN	30
A. Die Behandlung von Diabetikern mit Biguaniden allein	30
B. Die Behandlung von Diabetikern mit Biguaniden und Insulin	32
C. Die Behandlung von Diabetikern mit Biguaniden und Sulfonylharnstoffen	39
IV. DISKUSSION	40
V. ZUSAMMENFASSUNG	41
VI. LITERATURVERZEICHNIS	43
LEBENS LAUF	53

1. EINLEITUNG

Nachdem bereits WATANABE (101) im Jahre 1918 den blutzuckersenkenden Effekt des Guanidins entdeckt hatte, wurden in den Jahren 1926-1928 erstmals Guanidinderivate vom Typ der sogenannten Diguanine (Synthalin A und B) durch FRANK, NOTHMANN und WAGNER (21, 22) in die Klinik eingeführt. Diese Substanzen konnten sich jedoch in der Diabetesbehandlung aus verschiedenen Gründen nicht durchsetzen. Einmal zeigte es sich nämlich, daß die Synthaline nur bei sehr leichten Fällen von Diabetes mellitus brauchbar waren, und daß sie bei höherer Dosierung zu gastrointestinalen Unverträglichkeitserscheinungen führten. Zum anderen legten aber tierexperimentelle Toxizitätsprüfungen darüber hinaus nahe, daß bei Verabreichung der Diguanine unter Umständen mit leber- oder nieren-toxischen Erscheinungen zu rechnen sein würde. Wenn sich auch hierfür in der Klinik keine überzeugenden Beweise erbringen lassen konnten, so veranlaßten dennoch diese Befunde sowie die beschränkte Wirksamkeit der Substanzen, daß sehr bald nach Einführung der Synthaline in die Klinik diese Substanzen kaum noch verabreicht wurden.

Erst auf Grund der Untersuchungen amerikanischer Autoren, beginnend im Jahre 1956, wurden andere Guanidinderivate erneut zur Behandlung zuckerkranker Patienten herangezogen. Bei diesen Präparaten, den sogenannten Biguaniden, handelte es sich um Substanzen, die in der Klinik stark blutzuckersenkend wirkten und besser verträglich waren, und die im Tierexperiment hinsichtlich ihrer Toxizität günstiger abschnitten als die älteren Diguanine. Wenngleich diese Befunde sehr bald von vielen Autoren bestätigt wurden, gingen die Meinungen über die klinische Brauchbarkeit der Biguanide doch weit auseinander. Die Gründe hierfür waren einmal darin zu suchen, daß mit den Sulfonharnstoffpräparaten - besonders vom Typ des Tolbutamid - gut verträgliche und bei vielen Altersdiabetikern wirksame orale Antidiabetica zur Verfügung standen, und weil zum anderen Berichte über gastrointestinale Unverträglichkeitserscheinungen nach Biguanidverabreichung, das Auftreten von Ketosen und die Ergebnisse der experimentellen Biguanidforschung zum Teil gewisse Gemeinsamkeiten dieser Substanzen mit den älteren Diguaniden aufzeigten.

Aufgabe der vorliegenden Arbeit sollte es deswegen sein, eine kritische Sichtung des klinischen Schrifttums über die Biguanidbehandlung vorzunehmen und die von anderen Autoren erhobenen Befunde mit eigenen, an biguanidbehandelten Diabetikern der Medizinischen Universitätspoliklinik München gewonnenen Ergebnissen zu vergleichen.

II. BESPRECHUNG DES VORLIEGENDEN SCHRIFTTUMS

Die Einführung der Biguanidderivate in die Klinik begann erst im Jahre 1957, nachdem bereits 1929 HESSE und TAUBMANN (29) sowie SLOTTA und TSCHESCHE (84) über im Tierexperiment beobachtete blutzuckersenkende Eigenschaften einiger Biguanidderivate berichtet hatten, ohne allerdings daraus die entsprechenden klinischen Konsequenzen zu ziehen. Über ein von UNGAR und Mitarbeitern im Jahre 1957 entwickeltes Biguanid berichteten zuerst die Arbeitsgruppen von KRALL und CAMERINI-DÁVALOS (41, 42), POMERANZE (65), WILLIAMS (103) und UNGAR (96). Sehr bald wurden auch über den blutzuckersenkenden Effekt anderer Biguanidabkömmliche von STERNE und DUVAL (93) sowie MEHNERT und SEITZ (54) Mitteilungen gemacht.

1. CHEMIE UND HANDELSNAMEN DER GEBRÄUCHLICHEN BIGUANIDDERIVATE

Es werden im Wesentlichen fünf Biguanidderivate unterschieden:

- Phenyläthylbiguanid (Phenformin, DBI, W32, PEDG)
- N₁, n-Butylbiguanid (Buformin, Silubin, W37, DBV)
- N₁N₁-Dimethylbiguanid (Metformin, Glukophage, La 6023, DMBG, DMB)
- N₁n-Amylbiguanid (DBB, ABG)
- N₁-Isoamylbiguanid (DBTU, IABG)

Nur die ersten drei Derivate sind in der Klinik von besonderer Bedeutung, das Amyl- und Isoamylbiguanid haben keine sonderliche Verbreitung erfahren und sollen deswegen nur der Vollständigkeit halber erwähnt werden.

2. DER EINFLUSS VON BIGUANIDEN AUF DEN BLUTZUCKERSPIEGEL

A. Untersuchungen an nichtdiabetischen Personen

Mit der Frage der Wirksamkeit der Biguanide auf den Blutzuckerspiegel Stoffwechselgesunder beschäftigen sich vor allem FAJANS und Mitarbeiter (19), OTTO (61) und MICHEL (55). FAJANS verabreichte drei gesunden Versuchspersonen in zehn verschiedenen Versuchen Phenyläthylbiguanid in einer Dosis von 100-400 mg. Während eines Zeitraumes von vier bis acht Stunden fand sich keine Erniedrigung des Blutzuckerspiegels. Eine Versuchsperson erhielt Phenyläthylbiguanid neun Tage lang und eine dreimal zwölf Tage lang. Auch bei diesen fanden sich keine veränderten Werte. - OTTO (61) prüfte bei 18 stoffwechselgesunden Männern von 16 bis 76 Jahren das Verhalten des Blutzuckerspiegels nach einer einmaligen oralen Belastung mit 200 mg Phenyläthylbiguanid. Die Patienten erhielten das Biguanid nach Entnahme des Blutzuckernüchternwertes morgens um acht Uhr und blieben bis zwölf Uhr nüchtern. Die Blutentnahmen erfolgten

in stündlichen Abständen. Zum Vergleich führte OTTO bei allen Patienten zwei Tage vor der DBI-Belastung einen Leerversuch durch, d.h. er verfolgte den Nüchternblutzucker ohne jede Medikation über vier Stunden. Die Ergebnisse zeigten in keinem Fall eine Beeinflussung des Blutzuckerspiegels durch die Biguanidgabe. MICHEL (55) stellte bei 15 Stoffwechselgesunden Belastungsversuche an. Er verabreichte eine einmalige Testdosis Phenyläthylbiguanid (200 mg) bzw. Butylbiguanid (400 mg) nüchtern und verfolgte den Verlauf der Blutzuckerkurve über die folgenden vier Stunden. Die Blutzuckerwerte unterschieden sich innerhalb dieser Zeit nicht nennenswert von den Werten der bei denselben Versuchspersonen durchgeführten Leerversuche.

Nach bisherigen Mitteilungen der Literatur rufen die Biguanide beim Stoffwechselgesunden keine Blutzuckersenkung hervor. Zumindest scheint eine gegen-
teilige Beobachtung noch nicht gemacht worden zu sein. Der Grund für die Wirkungslosigkeit der Biguanide auf den normalen Blutzuckerspiegel ist unbekannt (61).

B. Untersuchungen an Personen mit einem latenten Diabetes mellitus

OTTO (61) bearbeitete die Frage der Biguanidwirkung auf den Blutzucker gesunder Menschen vor allem deswegen, weil sich seiner Auffassung nach aus den Ergebnissen möglicherweise Rückschlüsse auf die Erkennung eines latenten Diabetes mellitus ziehen ließen. Unter der Voraussetzung nämlich, daß DBI beim Stoffwechselgesunden niemals, dagegen beim Diabetiker regelmäßig den Blutzuckerspiegel senkt, ließe sich die einmalige Belastung mit Biguaniden womöglich zu einem Suchtest zur Erkennung von latenten Diabetesfällen ausbauen. Von OTTO daraufhin durchgeführte Untersuchungen an zwei Patienten mit latentem Diabetes mellitus ergaben keine Abweichungen vom Leerversuch.

GUTSCHE (27) stellte ähnliche Versuche an: Es konnte bei 24 Testpersonen mit einem physiologischen Staub-Traugott-Effekt - bei denen also ein Diabetes unwahrscheinlich ist - die Wirkungslosigkeit von Butylbiguanid auf den Blutzucker festgestellt werden. Gegeben wurden dabei einmalig 300 mg oder 400 mg. Innerhalb von vier Stunden nach der Verabreichung fand sich keine nennenswerte Blutzuckersenkung. Als der Verlauf der Blutzuckerkurve dieser Versuchspersonen mit dem Verhalten der Blutzuckerspiegel latenter Diabetiker nach Verabreichung von Biguaniden verglichen wurde, ergaben sich keine wesentlichen Unterschiede. Wenigstens in dieser Versuchsanordnung, so meint GUTSCHE, ist es nicht möglich, das Butylbiguanid als Testsubstanz auf den latenten Diabetes anzuwenden. Bei seinen Versuchen konnte er sich außerdem davon überzeugen, daß die mit Butylbiguanid negativ verlaufenden akuten Glukosebelastungsversuche nichts über einen späteren Behandlungserfolg aussagen. Bei einigen Patienten

konnte die diabetische Stoffwechsellage durch Butylbiguanid in einer Dosierung von 100-150 mg pro die beeinflußt werden, obwohl nach der einmaligen Gabe von 300 mg in den folgenden vier Stunden nur eine geringe oder gar keine Blutzuckersenkung zu beobachten war.

C. Untersuchungen an Diabetikern

a) Wirksamkeit bei den verschiedenen Diabetesformen

Die Wirkung der Biguanide beschränkt sich im Gegensatz zu der der Sulfonylharnstoffe offenbar nicht auf einen bestimmten Diabetestyp (25, 59, 67, 89). Ein blutzuckersenkender Effekt findet sich vielmehr im Prinzip sowohl bei älteren als auch bei juvenilen Diabetikern, bei labilen und stabilen, bei lange mit Insulin behandelten Zuckerkranken ebenso, wie bei neuerkrankten Diabetikern. GOLD (25) fand bei allen Diabetesformen in 90 % der Fälle eine Biguanidwirksamkeit. Dennoch wurden Untersuchungen durchgeführt, welcher Diabetestyp sich für eine Therapie mit Biguaniden am besten eignet.

Der stabile Diabetes der Erwachsenen:

Der stabile Altersdiabetiker ohne Ketoseneigung spricht oft gut auf eine alleinige Biguanidtherapie an, besonders wenn der vorausgegangene Insulinbedarf nur sehr gering gewesen ist (15, 39, 47, 66, 77, 91). Durch die in diesen Fällen nur niedrige Biguaniddosierung treten die dosisabhängigen Unverträglichkeitsercheinungen seltener auf, was die Aussichten für eine erfolgreiche Dauerbehandlung verbessert (98). Mit anderen Worten: Je größer das Insulindefizit des Patienten ist, um so seltener ist eine Therapie mit Biguaniden allein erfolgreich. Von zahlreichen Autoren sind Untersuchungen darüber angestellt worden, wo die Grenze des durch Biguanide mit Erfolg zu behandelnden Insulindefizits liegt, d. h. welcher Insulinbedarf gerade noch durch Biguanide erfolgreich auf die Dauer ersetzt werden kann:

SCHILLING (77) fand an einem Patientengut von 80 Patienten, von denen neun aus verschiedenen Gründen ausschieden, Ergebnisse, die an dieser Stelle kurz in Form eines Schemas wiedergegeben sein sollen:

Biguanid-Wirksamkeit	sehr gut	gut	mäßig	schlecht
Ansprechbarkeit	++	+	(+)	--
durchschnittlicher Insulinbedarf	15 E	27 E	27 E	48,8 E
Fallzahl	3	14	7	47

AZERAD und LUBETZKI (2) fanden an 18 Patienten mit einem Insulinbedarf von 40 Einheiten oder weniger, daß die Insulindosis zwar in zehn Fällen um mehr als die Hälfte reduziert werden konnte, jedoch nur in zwei Fällen eine alleinige Therapie mit Biguaniden möglich war. Von 22 Patienten mit einem Insulinbedarfsminimum von mehr als 50 Einheiten konnte unter der Biguanidtherapie die Insulindosis in nur sieben Fällen um die Hälfte gesenkt werden, und nur einmal genügten die Biguanide allein zur Einstellung.

ODELL und Mitarbeiter (58) fanden bei einem Patientengut von 66 Diabetikern folgende in einem Schema wiedergegebene Ergebnisse:

Einheiten Insulinbedarf	0-10	11-20	21-30	31-40	41-50	mehr als 50
Therapieerfolg in Prozent	100	78	62	46	57	32

KRALL und BRADLEY (39) geben folgende an 173 Patienten gewonnene Ergebnisse an:

107 erfolgreich behandelte Fälle hatten einen vorausgegangenen Insulinbedarf von 5-100 Einheiten (Durchschnittsbedarf 33 Einheiten).

23 Versager wiesen ein Insulinbedarfsminimum von 20-136 Einheiten (Durchschnittsbedarf 45 Einheiten) auf.

Ähnliche Beobachtungen machten TRANQUADA und Mitarbeiter (95), SKILLMAN und Mitarbeiter (83) und CREUTZFELDT (13). TRANQUADA (95) berichtet über vorübergehende Therapieerfolge unter alleiniger Biguanidmedikation bei vier von acht Patienten mit einem sekundären Diabetes nach Pankreatitis und Pankreatektomie, jedoch stellten sich bei seinen Versuchen bald Nebenerscheinungen ein, da die verabreichte Biguaniddosis zu hoch war. MEHNERT und SEITZ (53, 54) sehen deswegen keine Veranlassung, bei gut eingestellten Diabetikern durch Aufgabe der Insulin- oder Sulfonylharnstoffbehandlung Therapieformen zu verlassen, die nach dem derzeitigen Stand der Forschung eine den physiologischen Erfordernissen einigermaßen entsprechende Wirkung zu entfalten scheinen. Deswegen entschließen sie sich zu einer Therapie mit Biguaniden nur bei jenen Patienten, bei denen die Einstellung mit Diät allein, mit Diät und Sulfonylharnstoffen oder mit Diät und Insulin zu keiner befriedigenden Einstellung führt oder aus äußeren Gründen überhaupt undurchführbar ist.

Der Insulinmangeldiabetes des Kindes und Jugendlichen:

Patienten mit Insulinmangeldiabetes sind grundsätzlich niemals nur mit Biguaniden zu behandeln, sondern es muß zu diesen oralen Amidiabetica in jedem Fall Insulin hinzugegeben werden. KRALL und BRADLEY (39), MEHNERT und KRALL (52) sowie SCHILLING (77) berichten über Fälle, bei denen die vorher hohe Insulin-

dosis unter Verabreichung von Phenyläthylbiguanid weitgehend reduziert werden konnte, jedoch eine geringe Menge Insulin unbedingt notwendig war, um eine Stoffwechseldekompensation zu verhindern.

Zwar läßt sich mit den Biguaniden im Gegensatz zu den Sulfonylharnstoffen auch beim Fehlen körpereigenen Insulins noch eine Blutzuckersenkung erreichen, doch ist es falsch, daraus den Schluß zu ziehen, die meisten jugendlichen Diabetiker seien zur alleinigen Behandlung mit Biguaniden geeignet. Eine einmalige Blutzuckersenkung ist nicht gleichbedeutend mit einem Dauererfolg der Therapie, der durch die bei der erforderlichen hohen Dosierung auftretenden Nebenwirkungen mit Sicherheit vereitelt würde (51). In verträglicher Dosis führen die Biguanide beim ausgesprochenen Insulinmangeldiabetes lediglich öfters zu einer Insulineinsparung und in weniger zahlreichen Fällen zu einer Stabilisierung der Stoffwechsellage.

SEYDL und SCHULLERI (82) behandelten 17 jugendliche Diabetiker mit Phenyläthylbiguanid und erreichten in den meisten Fällen eine Insulineinsparung, die teilweise bis zu zwei Drittel der vor der kombinierten Behandlung gegebenen Insulinmenge betrug. Bei einigen Fällen, bei denen eine Insulineinsparung nicht erzielt werden konnte, wurde aber eine Stabilisierung der Stoffwechsellage beobachtet.

AZERAD und LUBETZKI (2) fanden bei 88 Zuckerkranken, daß auch jugendliche Diabetiker in 66 % auf Dimethylbiguanid ansprachen. KRALL, WHITE und BRADLEY (43) stellten an 72 jungen Zuckerkranken fest, daß die Biguanide bei frischen Erkrankungsfällen eine die Verstärkung der Zuckerkrankheit hinauszögern-
de Wirkung hatten, während die älteren Erkrankungsfälle nur mit einer kombinierten Insulin-Biguanidtherapie in eine gute Stoffwechsellage zu bringen waren. In allen Fällen blieben größere Schwankungen des Blutzuckerspiegels aus. MEHNERT und SEITZ (53) berichteten bereits 1958 über die insulineinsparende Wirkung und den gelegentlich stabilisierenden Effekt der Biguanide auf den Blutzuckerspiegel des Jugendlichen. Folgender kasuistischer Beitrag dieser Autoren sei wörtlich wiedergegeben:

18 Jahre altes Mädchen, Diabetes seit Mai 1957. Behandlung mit hohen Insulindosen seit September 1957. Wegen erheblicher Blutzuckerschwankungen mit hypoglykämischen Schocks und starken Glykosurien stationäre Aufnahme im Januar 1958. Auch bei zweimaliger Injektion von insgesamt 76 Einheiten Insulin Blutzuckerwerte zwischen 80 und 385 mg% sowie Zuckerausscheidungen von über 100 g in 24 Stunden. Mitte Februar 1958 Beginn einer kombinierten Biguanid-Insulinbehandlung. Bereits nach zehn Tagen erfolgte die Entlassung mit 28 Einheiten Depotinsulin und 100 mg Phenyläthylbiguanid. Der Blutzucker schwankte zwischen 165 und 122 mg%. Durch ambulante Kontrollen Bestätigung des Therapieergebnisses: Stabilisierung der Stoffwechsellage, Einsparung von 56 Einheiten Insulin, Wegfall der Abendspritze, erhebliche Verminderung der Harnzuckerausscheidung, Fehlen von hypoglykämischen Reaktionen.

Die Therapie des Diabetes beim Kind ist oft noch schwieriger als die der Zuckerkrankheit des älteren Jugendlichen, da die Mehrzahl der Kinder weniger einsichtig ist, und die Entstehung des Diabetes meist plötzlich und intensiv vor sich geht. Das Nahrungsbedürfnis des Kindes ist relativ größer und fortwährend schwankend; Infektionen sind häufiger und heftiger (31). Deshalb kann der kindliche Diabetes gewöhnlich noch seltener mit Biguaniden allein erfolgreich behandelt werden als der jugendliche. Auch mit Insulin gemeinsam verabreicht führen die Biguanide relativ selten zu einer Stabilisierung der Stoffwechsellaage. Als Beispiel sei ein Fall von ROSENKRANZ (70) wiedergegeben:

Kind von 14 Jahren. Diabetes seit drei Jahren, labiler Diabetes mit hoher Glykosurie und häufigen hypoglykämischen Anfällen. Mehrmalige Klinikaufnahme. Zuletzt zweimal Insulin Semilente und zwar durchschnittlich 30 Einheiten pro die. Dabei ungleichmäßige Glykosurie bis zu 50 g pro die und immer wieder Hypoglykämietendenz. Die Kohlenhydratzufuhr betrug in 24 Stunden 290 g. Bei stationärer Einstellung auf zweimal Lente-Insulin trotz Steigerung der Insulindosis um 50 % Harnzuckerausscheidung bis zu 150 g pro die ansteigend. Nach Verabreichung von Phenyläthylbiguanid bei zunächst gleicher Insulindosis bereits vom dritten Tag ab nur minimale Zuckerausscheidung, so daß Insulin reduziert werden konnte. Nach der Entlassung Auftreten von hypoglykämischen Schocks, deshalb Reduktion der Insulindosis auf 50 % bei minimaler Glykosurie. Die zweite Insulindosis am Abend konnte dadurch sogar abgesetzt werden. Seit dieser Zeit über Monate völlig normale Blutzuckerwerte.

Die günstige Beeinflussung des labilen Diabetes im Kindesalter fand sich bei ROSENKRANZ (70) in der Hälfte der Fälle, oft erst nach zwei bis drei Tagen. In einer späteren Veröffentlichung gibt ROSENKRANZ (72) an, daß sich bei zwölf Kindern erhebliche Unterschiede zwischen einer kurz- und einer langfristigen Behandlung ergaben. Es konnte gezeigt werden, daß unter kombinierter Insulin-Biguanidbehandlung bei kurzdauernder Therapie sieben von elf Kindern günstig reagierten. Dagegen zeigte während einer achtzehnmonatigen Beobachtungszeit sich nur in zwei von neun Fällen eine deutliche Besserung. Danach würde die insulin sparende Wirkung der Biguanide im kurzdauernden Versuch wesentlich deutlicher sein als bei längerer Anwendung. Ob es sich dabei um eine Art Erschöpfungsmechanismus der Biguanidwirkung handelt, oder ob dabei eine bei Kindern im Laufe der Zeit des öfteren zu beobachtende Verschlechterung der diabetischen Gesamtsituation eine Rolle spielt, kann nicht sicher entschieden werden.

ERGUSON (20) fand bei zehn Kindern (Tagesdosis 500 mg Dimethylbiguanid) eine Insulineinsparung von 13-42 % bei nur der Hälfte der Kinder. Eine verbesserte Stabilität wurde von ihm nicht beobachtet.

Vergleicht man die Erfolge der Biguanidtherapie des stabilen Diabetes mit denen des juvenilen und kindlichen Diabetes, so ergeben sich deutliche Unterschiede. Aus einem von MEHNERT und KRALL (52) im Jahre 1960 veröffentlichten Bericht über die Ergebnisse der Biguanidtherapie an der Joslin Clinic, Boston,

und der Diabetiker-Ambulanz der Medizinischen Universitätspoliklinik München läßt sich deutlich ersehen, wie problematisch es ist, Angaben in Prozent über Therapieerfolge besonderen Wert beizumessen. Bei den in der Bostoner Klinik behandelten 318 Diabetikern von überwiegend juvenilem Typ waren die Ergebnisse wesentlich ungünstiger als bei den 70 Patienten der Münchener Diabetiker-Ambulanz, wo die an der Joslin Clinic gewonnenen Erfahrungen verwertet wurden, und man von vornherein eine gewisse Indikationsbeschränkung dahingehend vornahm, daß nur fünf zuckerkrankte Jugendliche Biguanide erhielten. Dementsprechend betrug das Durchschnittsalter der Bostoner Patienten 37,5 Jahre, das der Münchener Diabetiker 53 Jahre.

Übersicht über die Ergebnisse der Biguanidbehandlung an beiden Kliniken:

	Patienten der Joslin Clinic Boston	Patienten der Med. Poliklinik München
Beurteilung möglich	318 (100 %)	70 (100 %)
Erfolgreiche Behandlung	189 (59 %)	56 (80 %)
Deutliche Blutzuckersenkung, aber Nebenerscheinungen	89 (28 %)	10 (14 %)
Nebenerscheinungen ohne deutliche Blutzuckersenkung	40 (13 %)	4 (6 %)

Aus der Übersicht läßt sich entnehmen, daß die Therapieerfolge beim jungen labilen Diabetiker gewöhnlich schlechter sind, und daß ein überwiegend aus diesen labilen Zuckerkranken bestehendes Krankengut die statistische Auswertung wesentlich zum Negativen hin beeinflussen kann, während eine sorgfältige Auswahl der Patienten in einem höheren Prozentsatz zu erfolgreicher Behandlung mit Biguaniden führt.

Grundsätzlich gilt folgendes über die Therapie des labilen Insulinmangeldiabetes mit Biguaniden: Die Biguanide allein sind nicht imstande, den Stoffwechsel von Diabetikern vom ausgesprochenen kindlichen und juvenilen Typ zu beherrschen. Für die Dauertherapie mit Biguaniden bedarf es kleiner Mengen von außen zugeführten oder im Organismus gebildeten Insulins. Versuche, eine Einstellung auf Biguanide allein in solchen Fällen zu erzwingen, scheitern bei der Höhe der erforderlichen Dosis regelmäßig an den auftretenden Nebenerscheinungen. Im Gegensatz dazu ist eine Einsparung von Insulin und eine Stabilisierung der Stoffwechsellaage, die sich zum Beispiel in München in 10 von 18 Fällen erweisen ließ, häufig zu beobachten (33, 43, 52, 53, 59, 70, 103). Nach CREUTZFELDT und SÖLING (13) entfalten die Biguanide einen stabilisierenden Effekt ("smoothing effect" im amerikanischen Schrifttum) auf den diabetischen Stoff-

wechsel bisweilen auch dann, wenn nur wenig oder kein Insulin eingespart werden kann. Dabei sind die zur Stabilisierung des labilen Diabetes notwendigen Biguanid-dosen oft niedriger als die beim gleichen Patienten zur Blutzuckersenkung benötigten Mengen. - Es ist eine bekannte Tatsache, daß eine erhebliche Reduzierung der Insulindosis per se die Brauchbarkeit eines oralen Antidiabeticums nicht beweist. Außerdem muß das Medikament immer über Monate und Jahre klinisch geprüft werden, um seinen Wert beurteilen zu können (49). Das vordringliche Ziel in der Behandlung des labilen Diabetes mit Biguaniden ist nicht die Insulineinsparung, sondern die Stabilisierung der Stoffwechsellaage.

b) Faktoren, welche die Biguanidwirksamkeit möglicherweise beeinflussen

Körpergewicht:

Verschiedene Autoren beobachteten ein deutlich besseres Ansprechen der übergewichtigen und fettleibigen Patienten als der normal- oder untergewichtigen (2, 33, 47, 77, 83). SCHILLING (77) berichtet über folgende Ergebnisse:

- von 26 übergewichtigen Diabetikern reagierten 61,5 % positiv
- von 26 normalgewichtigen Diabetikern reagierten 30,8 % positiv
- von 28 untergewichtigen Diabetikern reagierten 7 % positiv.

AZERAD und LUBETZKI (2) beobachteten bei 38 normalgewichtigen Diabetikern in 21 % keinen Therapieerfolg, während 22 Fälle mit stärkerer Fettleibigkeit nur in 13,6 % mit Biguaniden nicht erfolgreich behandelt werden konnten.

Andere Autoren sehen keinen Zusammenhang zwischen Konstitution und Körpergewicht einerseits und Biguanidwirksamkeit andererseits. SCHNEEWEISS, BOCK und BUDING (79) zum Beispiel stellten bei 134 Diabetikern keine Beziehung zwischen Ansprechbarkeit auf Biguanide und Körpergewicht fest.

Nach SADOW (74) sowie MOSS und Mitarbeitern (56) scheinen die Biguanidverbindungen einen Einfluß auf das Gewicht von übergewichtigen Patienten auszuüben. Durch die Wirkung auf den Fettstoffwechsel (Behinderung der Fettsynthese) könne es bei fettleibigen Zuckerkranken während einer gut tolerierten Therapie mit Phenformin ohne Wechsel in der Diätführung zu einem deutlichen Gewichtsverlust kommen.

RADDING und Mitarbeiter (68) stellten während einer Behandlung mit Phenyläthylbiguanid - "Langzeitkapseln" genaue Untersuchungen an und fanden folgende in einer Tabelle zusammengestellte Ergebnisse:

Verhalten des Körpergewichtes in englischen Pfund (1 pound = 453,59 g)

Körpergewicht	Beginn	30 Tage	60 Tage	90 Tage
Gruppe I				
96-140	128	126	128	126
Gruppe II				
150 und darüber	173	171	161	168

SADOW (74) meint, daß der Insulinbedarf um so größer ist, je fettleibiger ein Diabetiker ist, während andererseits eine Rückkehr zum Normalgewicht in drei von vier Fällen die Glukosetoleranzkurve in leichten Erkrankungsfällen wieder normalisiert. So ist es folglich denkbar, daß die Biguanide auch durch die Normalisierung des Körpergewichtes auf den Zuckerstoffwechsel therapeutisch einwirken. Ein Vorteil der Therapie mit den genannten oralen Antidiabetica besteht darüberhinaus darin, daß ein normalgewichtiger Patient keinen Gewichtsverlust unter der Biguanidverabreichung erleidet (74).

Die Mehrzahl der stabilen ketoacidoseresistenten Diabetiker neigt nach SADOW (74) zur Fettleibigkeit, die Mehrzahl der labilen zur Ketoacidose neigenden Diabetiker ist dagegen untergewichtig. Bei allen untergewichtigen Zuckerkranken, also den labilen Diabetikern, führt die Behandlung mit Diät und Phenformin ohne Insulin nur gelegentlich zu einem befriedigenden Gewichtsgewinn. Nur bei genügend vorhandenem endogenen oder exogenen Insulin stellt sich in solchen Fällen die gewünschte Gewichtszunahme ein (74, 75).

Alter des Patienten

An 80 Patienten von SCHILLING (77) durchgeführte Untersuchungen ergaben einen starken Anstieg der positiven Reaktionen bis zu 70 % bei Diabetikern über 50 Jahren. AZERAD und LUBETZKI (2) stellten bei 118 mit Dimethylbiguanid behandelten Patienten keine Beziehung zum Alter fest. -- Die Mehrzahl der Autoren mißt dem Manifestationsalter des Diabetes mehr Bedeutung auf die Einstellbarkeit mit Biguaniden bei als dem Alter des Patienten.

Manifestationsalter des Diabetes

Die Wirksamkeit der Biguanidtherapie soll umso größer sein, je höher das Alter des Patienten zur Zeit der Diabetesmanifestation war. Diese Beziehung wurde deutlich von KRALL und BRADLEY (39), von LISBOA und Mitarbeitern (47), MCKENDRY, KUWAYTI und RADO (33), von WALKER (98) und SCHILLING (77) festgestellt. Letztere fand bei einem Manifestationsalter jenseits des 50. Lebensjahres eine Ansprechbarkeit auf Biguanide in über 80 % der Fälle.

POMERANZE und GADEK (66) konnten von 81 Patienten, deren Diabetes nach dem 30. Lebensjahr manifest wurde, 39 auf Phenyläthylbiguanid allein umstellen und in sechs Fällen die Insulindosis um 50 % oder mehr senken. Von 17 jungen, allerdings labilen Diabetikern war nicht einer auf Phenyläthylbiguanid allein umzustellen, während zehn ihre Insulindosis um 50 % oder mehr herabsetzen konnten. Trotzdem lehnen POMERANZE und GADEK ebenso wie TRANQUADA und Mitarbeiter (95) eine Beziehung zwischen Manifestationsalter und Biguanidansprechbarkeit ab, da der vor dem 30. Lebensjahr entstandene Diabetes als Insulinmangeldiabetes anzusehen ist und deshalb mehr Insulin braucht, leichter zu Hypoglykämien neigt und, wie schon erwähnt, auch mit anderen Antidiabetica schwerer zu beeinflussen ist als ein oft nur leichter Altersdiabetes.

Dauer des Diabetes

TRANQUADA (95) sah keine Relation zwischen Krankheitsdauer und Ansprechbarkeit auf Biguanide. Nach SCHILLING (77) hat weniger die Diabetesdauer als vielmehr die Dauer der Insulinbehandlung eine Bedeutung für die Therapie mit Biguaniden. KRALL und BRADLEY (39), sowie SKILLMAN, KRUGER und HAMWI (83) fanden die DBI-Behandlung umso aussichtsreicher, je kürzer der Diabetes bestand. AZERAD und LUBETZKI (2) fanden bei Versuchen mit Dimethylbiguanid an 88 Patienten, daß die Therapieerfolge bei erst kurz zuvor entdeckten Krankheitsfällen zweieinhalbmal zahlreicher waren als bei Patienten mit bereits langdauerndem Diabetes mellitus.

c) Blutzuckersenkende Dosis der einzelnen Biguanidderivate bei Diabetikern

Bei der Festlegung der wirksamen Dosis ist zu berücksichtigen, daß ein blutzuckersenkender Effekt sich zumeist langsam einstellt, und daß der optimale Effekt oft erst am dritten Tag zu beobachten ist (83). HALL, CROWLEY, BLOOM (28) und SCHNEWEISS (79) fanden bei längerer Behandlung mit Phenyläthylbiguanid (50 mg/Tag) den Blutzucker erst am sechsten Tag am niedrigsten. Deshalb ist es wichtig, die Biguanidtherapie bei einer festgesetzten Dosis mehrere Tage zu belassen, ehe man die Dosis wechselt oder die Therapie absetzt (67).

Verabreicht man eine einmalige Dosis, so erweist sich, daß keine meßbaren wesentlichen Blutzuckeränderungen vor Ablauf der ersten oder zweiten Stunde nach der Verabreichung des Biguanids sichtbar werden, daß diese aber ihre Maximalwerte zwischen der vierten und sechsten Stunde erreichen und nach der achten bis zehnten Stunde abklingen (28, 73, 80). Demnach wird eine einzige wirksame Biguanidtablette, die um zehn Uhr abends oder früher verabreicht wurde, den Acht-Uhr-Nüchternblutzucker am nächsten Morgen nicht wesentlich beeinflussen. Auch ein zwei Stunden nach den Mahlzeiten untersuchter Blutzucker wird die Blutzuckerreaktion auf die mit der vorhergehenden Mahlzeit verabreichten Biguanide nur andeuten. Für die richtige Bestimmung der vollen Wirkung der Biguanide auf die Blutzuckerkontrolle des Diabetes sollte der Blutzucker vier bis sechs Stunden nach Einnehmen des Medikamentes bestimmt werden (73).

Zu Beginn der Biguanidära wurde sofort mit relativ hohen Dosen begonnen (z.B. 150-200-300 mg Phenyläthylbiguanid), was sich als ungünstig auf die Verträglichkeit erwies. Es ist besser, mit einer geringen Tagesmenge (z.B. 25-75 mg Phenyläthylbiguanid) zu beginnen und die Dosierung nur in kleinen Stufen zu erhöhen, bis das gewünschte Ziel erreicht ist oder aber Nebenerscheinungen auftreten (25, 33, 37, 57, 66).

Der Abbau der Insulindosis muß ebenso vorsichtig wie die Erhöhung der Biguaniddosis erfolgen. Nach NABARRO (57) sollte zu Beginn der Phenyläthylbiguanid-Medikation die Insulinmenge um 10-20 % reduziert werden. Wenn dann die Therapie zur Blutzuckersenkung führt, ist eine weitere Senkung der Insulindosis möglich.

Bei instabilen Diabetikern sollte die Insulindosis zunächst unverändert beibehalten und erst später reduziert werden.

Phenyläthylbiguanid (DBI):

Das DBI ist das am häufigsten angewandte Biguanid. In Tablettenform beträgt die Tagesanfangsdosis 25-75 mg. Nach einigen Tagen sorgfältiger Beobachtung sollte eine langsame Steigerung in Drei- bis Sechs-Tage-Intervallen um je 25 mg erfolgen. Die Tageshöchstdosis liegt bei 150-200 mg. Höhere Dosen führen in 50 % der Fälle zu Unverträglichkeitserscheinungen (38), deren Intensität mit Zunahme der DBI-Dosis stärker wird (80). -- Die Tagesdosis des in Kapselform verabreichten DBI (DBI-TD-Capsules) beträgt 100-150 mg. Gewöhnlich werden morgens 100 mg verabreicht und abends bei Bedarf nochmals 50 mg (18, 68, 75).

N₁,n - Butylbiguanid:

Zur blutzuckersenkenden Wirkung wird die doppelte Dosis - verglichen mit der DBI Dosierung - benötigt. Dafür treten aber auch die möglichen gastrointestinalen Nebenerscheinungen entsprechend später auf (10, 14, 63, 76, 81, 85).

Die Anfangsdosis liegt bei etwa 150 mg/Tag (79). Das Präparat scheint alles in allem eine bessere Verträglichkeit als DBI zu besitzen (54). Wenn auch die blutzuckersenkende Wirkung schwächer ist und deshalb gewöhnlich eine höhere Dosis als vom DBI verabreicht werden muß, lassen sich in der Regel die gastrointestinalen Nebenerscheinungen vermeiden. Nur bei hohen Tagesdosen (400-500 mg) kommt es zu leichteren Nebenerscheinungen (8, 85).

N₁N₁ - Dimethylbiguanid:

Dieses Präparat muß wesentlich höher dosiert gegeben werden als DBI. Auch hier treten die möglichen gastrointestinalen Nebenerscheinungen entsprechend später auf (2, 26). In therapeutischer Dosis verursacht das Medikament jedoch leichtere Nebenerscheinungen als das DBI. STERNE (91) und andere (14, 30) geben eine Anfangsdosis von 2-3 g/Tag und eine Erhaltungsdosis von 0,5-2 g, selten 3 g an. NABARRO (57) empfiehlt als Anfangsdosis 1,5 g und als Erhaltungsdosis 2-3 g, wobei der Tagesbedarf vorsichtig durch allmähliche Dosiserhöhung erreicht werden soll.

N₁n - Amylbiguanid:

Die wirksame Dosis liegt etwas höher als die des DBI. Die Dosierungen liegen bei ODELL (58) zwischen 100 und 600 mg/Tag. Die Grenze zwischen Unverträglichkeit und Wirksamkeit scheint gegenüber dem DBI nicht nennenswert verschoben zu sein.

N₁ -Isoamylbiguanid:

Das Medikament muß etwa drei- bis viermal höher dosiert werden als das DBI, um den gleichen Effekt zu erzielen. ODELL (58) wandte bei Patienten Dosen bis zu 900 mg an. Die Nebenerscheinungen entsprechen denen des DBI bei gleich wirksamer Dosis.

3. NEBENWIRKUNGEN DER BIGUANIDTHERAPIE

A. Untersuchungen zur Frage einer chronischen Toxizität

Um die klinische Brauchbarkeit der Biguanide beim Diabetes mellitus eindeutig bejahen zu können, wurden bisher von zahlreichen Autoren Untersuchungen der Leber, der Niere und des Blutes vorgenommen. Die Untersuchungen wurden deshalb angestellt, weil, wie bereits eingangs erwähnt, die chemisch nahe verwandten und von FRANK, NOTHMANN und WAGNER (21, 22) in die Klinik eingeführten Diguanidine Synthalin A und B im Tierexperiment zu Leber- und Nierenschäden geführt hatten.

In der bisher veröffentlichten Literatur wurden niemals durch eine Biguanidtherapie verursachte Schäden der Leber, der Niere und des Knochenmarks mitgeteilt, obwohl zahlreiche Autoren eingehende Untersuchungen angestellt haben. Diese Untersuchungen bestanden in Laboratoriumstesten und histologischen Kontrolluntersuchungen.

Im einzelnen wurden folgende Proben durchgeführt:

ODELL (58) und Mitarbeiter untersuchten Hämatokrit, weißes Blutbild, Urinstatus, Blutharnstoff, Bromthaleintest und Cephalinflockung. KRALL (36, 37, 38) und BRADLEY (9, 39) prüften Bromthaleinretention, Cephalinflockung, Thymoltrübungstest, alkalische Phosphatase, Reststickstoff, weißes und rotes Blutbild, Hämoglobin, vollständigen Urinstatus, Blutbilirubin, Serumtransaminase. SCHILLING (77) kontrollierte Blutbild, Urinsediment, Takata-Ara, WELTMANN'sches Koagulationsband, Elektrophorese, Reststickstoff, Harnstoff, Cholesterin, Serumeiweiß, Na-, K-, P-Spiegel, N-Bilanz im Urin, Bromthaleintest und 17-Ketosteroide. Alle genannten Autoren fanden bei ihren Untersuchungen keine pathologisch veränderten Werte. POMERANZE (64, 67), BEASER (3), AZERAD und LUBETZKI (2), MEHNERT (48, 51), HÖPKER (30), KRALL, BRADLEY und WHITE (40), CREUTZFELDT und SÖLING (13), SPÜHLER (85), SUGAR und Mitarbeiter (94) sowie MEHNERT und KRALL (52) u. a. fanden bisher weder morphologisch noch funktionell faßbare toxische Organschäden an Leber, Niere, dem Knochenmark und dem Nervensystem. BERINGER und THALER (6) konnten an der Leber in Serienbiopsien das Verhalten der Parenchymzellen, des Leberfettes und des Leberglykogens während der Behandlung mit Biguaniden beobachten. Während einer viermonatlichen Kontrolldauer wurde keine Zunahme des Leberfettes und keine Schädigung der Leberparenchymzellen gefunden. Im Leberglykogengehalt konnte anfangs eine geringe Zunahme festgestellt werden. Bei weiterer Fortsetzung der Therapie trat keinerlei Änderung in Erscheinung.

B. Untersuchungen über das Auftreten von Ketoacidosen

WALKER, LINTON und THOMSON (98, 99, 100) sowie HALL und Mitarbeiter (28) teilen mit, daß bei Anwendung von DBI eine Ketonurie und Acidose in Gegenwart eines niedrigen, normalen und leicht erhöhten Blutzuckerspiegels sich entwickeln kann. Bei über 100 Patienten aller Diabetestypen, die mit DBI über zwei Jahre behandelt wurden, stellten WALKER und MITARBEITER in ca. 33 % der Fälle - immer ohne bemerkenswerte Blutzuckererhöhung - eine Ketonurie ohne Acidose fest (99). Klinische Untersuchungen ergaben, daß eine Ketonurie mit Acidose fast nur auf Fälle von jugendlichem und instabilem Diabetes beschränkt waren. Ketonurie allein kam bei allen Diabetestypen vor. Es wurde darüberhinaus beobachtet, daß Ketonurie und Acidose häufig bei solchen Patienten vorkamen, die kurz zuvor stärkere körperliche Anstrengungen irgendwelcher Art mitgemacht hatten. WALKER und Mitarbeiter stellen als Ursache einerseits eine ketogene Wirkung von DBI, andererseits einen Insulinmangel zur Diskussion. In fast allen Fällen verschwand die Ketonurie unter kohlenhydratreicher Diät. Ähnliche Beobachtungen machten weitere Autoren. BUTTERFIELD (11), BERGEN und NORTON (4), McGAVACK (23), HALL und Mitarbeiter (28) fanden bei Patienten, die während der Biguanidbehandlung nicht an Gewicht verloren, einen Ketonkörperanstieg, obwohl während der erfolgreichen Therapie Blutzucker und Glykosurie abnahmen.

Nach SADOW und Mitarbeitern (75) begrenzt die Veränderung des Fettstoffwechsels unter der Biguanidtherapie die Anwendbarkeit des DBI und seiner Derivate. Wegen des Mangels an Insulin sind Diabetiker, die zur Ketoacidose neigen, weitgehend unfähig, Glukose zu verwerten; dadurch aber wird nach SADOW die Fettsynthese gestört, und eine Ketonkörperbildung durch Abbau der Fettdepots ist die Folge. Ein Gewichtsverlust begleitet den Prozeß in dem Maße, wie Fett in den Depots mobilisiert und abgebaut wird. Deshalb, so behaupten SADOW und Mitarbeiter weiter, kann der Blutzucker des zur Ketoacidose neigenden und insulinabhängigen Zuckerkranken trotz des Hormonmangels zwar erniedrigt werden, doch wird dadurch in vielen Fällen die Entwicklung einer Ketoacidose nur unwesentlich behindert.

Diabetiker, die zu Beginn der Biguanidbehandlung eine Ketose aufweisen oder eine Komaanamnese haben, sind gegenüber der alleinigen Medikation mit Biguaniden zumeist resistent, gleichgültig, ob sie jugendliche oder ältere Diabetiker sind (83). Wird in diesen Fällen die Insulindosis unter gleichzeitiger Gabe von Biguaniden verringert, so kommt es bei Unterschreiten einer gewissen Insulinmenge zum Auftreten oder zur Verstärkung einer Ketose, selbst dann, wenn die Einstellung - gemessen an Blutzucker und Glykosurie - gut erscheint (34, 39, 59, 77, 83, 98).

SAUER (76) und KOOPMANN (35) sahen keine Häufung von Ketonkörpern während einer Therapie mit Biguaniden. Allerdings empfehlen sie wie auch

CREUTZFELDT und SÖLING (13) eine ausreichende Kohlenhydratzufuhr und eine Reduzierung der Fettzufuhr. In zwei Fällen gelang es KOOPMANN sogar, allein durch Biguanide und Diät eine Ketonurie zu beseitigen. STEIGERWALDT (86, 89) konnte ebenfalls keinen Anstieg der Ketonkörper feststellen, wenn Biguanide verabreicht wurden. BERINGER (5) fand sogar eine Abnahme der Ketonkörper im peripheren Blut. Nach letzterem drängten das Insulin ebenso wie die Biguanide die Ketonkörperbildung in der Leber zurück, ohne den Abbau in der Peripherie zu beeinflussen. Allerdings mildert Insulin bekanntlich auch die schwere Ketose, auf die die Biguanide keinen günstigen Einfluß auszuüben vermögen. Das DBI und seine Abkömmlinge entwickeln bei leichter Ketose einen geringen antiketogenen Effekt, bei schwerer Ketose ist ein Abfall der Ketonkörper im Blut nicht nachweisbar (5).

STERNE (92) hält bei DBI-Therapie "Hungerketosen" durch ungenügende Kohlenhydratzufuhr für möglich; während der Verabreichung von Dimethylbiguanid jedoch beobachtete er an einem Krankengut von 3 533 Patienten keinen Fall von Ketose.

WALKER und LINTON (99) teilten 1959 zwei bislang in der Literatur einzig dastehende Fälle mit: Bei zwei ihrer Patienten fiel die Alkalireserve plötzlich und ohne ersichtlichen Grund auf sieben, bzw. elf Vol% bei einem Blutzuckerspiegel von 208 bzw. 280 mg%. Einer der beiden Patienten verstarb wenige Stunden später, obwohl er mehrere Monate lang zusätzlich zum DBI Insulin erhalten hatte. Bei der Sektion fand sich kein Organschaden, der die Todesursache hätte sein können. -- Im Folgenden sollen einige Beiträge zur Erklärung des starken Absinkens der Alkalireserve und zur Todesursache wiedergegeben werden:

CREUTZFELDT (12) nimmt zur Erklärung der stark verminderten Alkalireserve trotz des erhöhten Blutzuckerspiegels eine Hungeracidose und kein Coma diabeticum an, weil mit großer Wahrscheinlichkeit eine Situation mit verminderter Glukoseaufnahme vorlag. Dagegen hält STEIGERWALDT (88) eine Hungeracidose mit einer Alkalireserve von elf oder sogar sieben Volumen% nicht für möglich, sondern glaubt in den WALKER'schen Fällen einen Stoffwechselzusammenbruch zu sehen, wie er nur beim diabetischen Koma vorkommt. Diese Deutung wird jedoch von OTTO (60) abgelehnt. -- MEHNERT (50, 51) hält es für denkbar, daß die beiden Patienten von WALKER, die sich schon vorher in einer schlechten Stoffwechsel-lage befanden, nicht genügend Insulin erhielten, als die entsprechenden Untersuchungen vorgenommen wurden. Gegen einen Zusammenhang mit der Biguanidverabreichung spricht bis zu einem gewissen Grade, daß andere Autoren mit wesentlich größerer Patientenzahl und längerer Beobachtungszeit niemals ähnliches mitgeteilt haben. Da es sich bei den WALKER'schen Fällen um hyperglykämische Patienten, die Biguanide und Insulin kombiniert erhielten, handelte, halten es MEHNERT wie auch STEIGERWALDT für wahrscheinlich, daß die Acidose mehr der Ausdruck einer Biguanidüberdosierung, sondern die Folge einer Insulinunterdosierung gewesen ist.

Aus dem Besprochenen ist zu entnehmen, daß die Biguanidbehandlung des zur Ketose neigenden Diabetikers umstritten ist. Einige Autoren lehnen bei ketotischen Diabetikern eine Biguanidbehandlung ab (59, 77, 83), andere wenden sie mit größter Vorsicht an (43, 99).

C. Gastrointestinale Nebenwirkungen

a) Ursache und Häufigkeit

Während bei Sulfonylharnstoffen ein Überschreiten der Höchstdosis sinnlos ist, da ein weiterer blutzuckersenkender Effekt nicht mehr erzielt werden kann, wirken die Biguanide mit der Dosiserhöhung in den meisten Fällen auch stärker (9). Damit wäre theoretisch eine ideale orale Medikation mit den Biguaniden denkbar. In der Praxis machen sich jedoch beim Überschreiten bestimmter, individuell sehr verschiedener Dosisgrenzen unangenehme, im Wesentlichen gastrointestinale Störungen bemerkbar (58,103). Von einer bestimmten Biguaniddosis an aufwärts nimmt der Prozentsatz der Patienten mit Unverträglichkeitserscheinungen jedoch stark zu, so daß von den einzelnen Autoren - freilich bisweilen geringfügig voneinander abweichende - Höchstdosen festgelegt wurden.

ODELL (58) stellte bei 61 Patienten Untersuchungen an und fand eine deutliche Abhängigkeit von der Höhe der Biguaniddosis. Er verwandte dabei das Amyl- und Isoamylbiguanid:

Dosierung in mg Biguanid/Tag	Unverträglichkeitserscheinungen
0-100	15 %
100-200	28 %
200-300	52 %
300-400	50 %
400 und darüber	60 %

Die bei der Biguanidtherapie auftretenden gastrointestinalen Unverträglichkeitserscheinungen machen sich innerhalb der ersten Behandlungswoche, meist nach ein bis vier Tagen bemerkbar (58, 95). Häufig beginnen die Beschwerden mit Metallgeschmack (13, 65, 67, 97) und verstärken sich bei weiterer Dosiserhöhung. Diese Nebenerscheinungen, mit denen nach Überdosierung aller Biguanidderivate zu rechnen ist, sind in der Reihenfolge der Häufigkeit ihres Auftretens folgende: Appetitlosigkeit, Übelkeit, Magendruck, seltener Erbrechen, Durchfall und Kopfschmerzen. Diarrhoeen, obwohl als Nebenerscheinung sehr bekannt, treten relativ selten auf, während Appetitlosigkeit am häufigsten vorkommt (39, 52, 94, 95).

Nach STERNE (92) sind die Nebenwirkungen nicht toxischer Art, sondern beruhen auf der Fixation des Medikamentes auf der Darmschleimhaut.

SCHRICKER (81) erprobte das Butylbiguanid bei 46 Diabetikern unter der Berücksichtigung der speziellen Frage: Wie ist die Magenverträglichkeit des Medika-

menten, lassen sich subjektive Beschwerden durch histologische Befunde objektivieren? Die Untersuchungsmethode war die Saugprobeexcision aus der Magenschleimhaut vor und nach der Behandlung. Die für den Patienten wenig belastende Technik gestattete auch bei Symptomlosigkeit hinsichtlich Magen-Darmerscheinungen, die Untersuchung vor der Behandlung durchzuführen. Die Ergebnisse von 15 Patienten zeigten, daß die Variationsbreite morphologischer Alterationen bei Diabetespatienten auch mit kurzer Anamnese sehr groß war. SCHRICKER sah in einigen Fällen eine normale, nicht entzündliche Schleimhaut und in einer weiteren Gruppe eine ausgesprochene Gastritis mit intestinaler Schleimhautmetaplasie. Nach dem genannten Autor ist für die Veränderung der Magenschleimhaut unter der Biguanidtherapie der Fall eines 46-jährigen Patienten beweisend, der erst kurzzeitig an einem Diabetes mellitus litt und erstmalig in die Klinik zur stationären Einstellung der Stoffwechselstörung kam. Vor der Behandlung konnte morphologisch-bioptisch eine normale Magenfundusschleimhaut festgestellt werden. Es wurden ansteigende Dosen von Biaguaniden gegeben. Nach sieben Tagen wurde die Dosis soweit erhöht, bis der Patient über Druckschmerz in der Magengegend und Durchfallneigung klagte. Die Kontrolluntersuchung am 14. Tage erbrachte morphologisch den Befund einer ausgeprägten Oberflächengastritis. Als die Behandlung auf Insulin umgestellt wurde, verschwanden die Beschwerden, doch zeigte eine weitere Kontrolle nach 14 Tagen, daß noch eine deutliche Oberflächengastritis bestand. Zwei weitere Kontrollen an Patienten, die vor und nach der Behandlung eine normale Magenschleimhaut hatten, zeigten, daß ein Intervall von sieben Tagen wahrscheinlich noch nicht sicher-entzündliche Alterationen an der Magenschleimhaut verursachte. Ein Fall, bei dem eine Kontrolluntersuchung sieben Tage nach Behandlung mit ansteigenden Dosen vorgenommen wurde, zeigte ein subepitheliales Ödem bei noch normaler Epithelstruktur der Magenschleimhaut.

Sehr selten treten erst nach längerer Biguanidbehandlung Nebenerscheinungen auf, bestehend in einem allgemeinen Gefühl der Abgeschlagenheit und der Schwäche (52). Ferguson und Mitarbeiter (20) beschreiben bei vier von zehn Kindern unter der Therapie von 500 mg Dimethylbiguanid neben den üblichen gastrointestinalen Erscheinungen Veränderungen im Verhalten: Verlust der Lebenslust, Uninteressiertheit, Mißmutigkeit und Veränderungen im Geschmackempfinden.

Nach POMERANZE (67) scheinen zu den beschriebenen Nebenerscheinungen besonders Leute mit vorausgegangenen gastrointestinalen Beschwerden, mit Ängstlichkeit oder Niedergeschlagenheit und mit einer Labilität des vegetativen Nervensystems zu neigen.

b) Möglichkeit zur Verhütung gastrointestinaler Nebenerscheinungen

Da Appetitverlust, Übelkeit, Druck- und Völlegefühl im Magen sowie das Auftreten von Erbrechen und Durchfällen bei allen Patienten sich erzeugen lassen,

wenn nur genügende Mengen von Biguaniden zugeführt werden (14), und der Prozentsatz der Patienten mit Nebenwirkungen, wie bereits erwähnt, mit der Dosiserhöhung steigt (103), gilt die bereits 1957 von POMERANZE (64) aufgestellte Grundregel, daß die wirksame Dosis so niedrig wie möglich gehalten werden muß. Es wird deshalb mit kleinen Biguanidmengen begonnen (25) und durch vorsichtige Erhöhung die wirksame und zugleich verträgliche Dosis ermittelt.

Das Antidiabeticum muß über den Tag verteilt gegeben werden (25, 39 u. a.), denn die Häufigkeit der Nebenwirkungen ist umso geringer und die Intensität umso kleiner, in je kleineren Dosen das Präparat über den Tag verteilt wird (87). Die Tabletten sind während oder nach den Mahlzeiten zu nehmen, solange der Magen noch gut gefüllt ist (28, 37, 91, 98 u. a.). Für den Fall, daß trotzdem Unverträglichkeitserscheinungen auftreten, werden von den einzelnen Autoren unterschiedliche, z. T. gegensätzliche Therapievorschläge angegeben. Lediglich darin sind sich alle Untersucher einig, daß die Dosisverringernng und gegebenenfalls die Unterbrechung der Therapie die größte Wirksamkeit besitzen. HAMEL (25) empfiehlt Antihistaminika mit DBI gemeinsam; KOOPMANN (35) und SCHILLING (77) wenden ein Pepsinsalzsäuregemisch an. Pankreasfermente werden von BUDING (10), SCHNEEWEISS und BOCK (79) empfohlen. Biguanide mit Antacida werden von AZERAD und LUBETZKI (2), vaguslähmende Medikamente und Absorptionsmittel von STERNE (92) angewandt. KLEEFIELD (34) gibt Compacine (ein Phenothiazinderivat) zu den Biguaniden. Zahlreiche Autoren halten jedoch derartige Behandlungsmethoden für unwirksam und gehen beim Auftreten von Unverträglichkeitserscheinungen mit der Dosis zurück oder setzen die Therapie - falls notwendig - ganz ab. Mit Sicherheit ist dann meist innerhalb von 24 Std. ein Schwinden der Nebenerscheinungen zu erwarten (52, 58, 103 u. a.).

Neuerdings wurden in Amerika Versuche mit sog. "Timed desintegration capsules (DBI-TD-Capsules)" gemacht (18, 68, 103 u. a.), die eine Langzeitwirkung haben und durch allmählichen Abbau wesentlich besser verträglich zu sein scheinen. Das DBI befindet sich in einer Kapsel, die überzogene Körnchen (Granulat) wechselnder Größe enthält. Die Körnchen enthalten unterschiedliche Mengen von Phenyläthylbiguanid, welche verschiedene Wirkungsintervalle zur Folge haben. Von WELLER (102) wurde festgestellt, daß durch die Verminderung der Absorptionsgeschwindigkeit und Verlängerung der Absorptionsdauer die akute Wirkung 15 min. nach Verabreichung der Kapsel sich zeigt und mindestens zwölf Stunden anhält.

FABRYKANT (18) führte an 50 Patienten (21 labile, 29 stabile Diabetiker) über vier bis sechzehn Monate Versuche mit DBI-TD-Kapseln durch, die zu der vorausgegangenen und beibehaltenen Insulinmenge hinzugegeben wurden. Die Wirkung dauerte etwa zwölf Stunden und bestand in einer wesentlich besseren und gleichmäßigeren Kontrolle, als sie die viel häufiger zu Nebenerscheinungen führenden, drei- bis viermal am Tag zu nehmenden Tabletten bewirkten. Die Dosis des in den Kapseln verabreichten DBI betrug 100 mg vor dem Frühstück und in we-

nigen Fällen zusätzlich 50 mg nach der Abendmahlzeit. Bei zehn Patienten traten gastrointestinale Nebenerscheinungen auf, verschwanden jedoch in sieben Fällen wieder, sobald die morgendliche Dosis auf 50 mg reduziert wurde. Bei nur drei Patienten mußte die Medikation abgesetzt werden. Abschließend stellte FABRYKANT fest, daß der Vorzug der Kapseln gegenüber den Tabletten darin besteht, daß sie besser verträglich sind und nur ein- bis höchstens zweimal am Tag genommen werden müssen, im Gegensatz zu den Tabletten, deren Einnahme drei- bis viermal am Tag nötig ist. Außerdem ist wegen der langsamen Absorption des Kapsel-DBI eine bei gleichzeitiger Insulingabe eventuell vorkommende hypoglykämische Reaktion sehr viel seltener und geringfügiger.

Ähnliche Versuche führten RADDING und Mitarbeiter (68) an 82 stabilen Diabetikern durch. Sie fanden bei Gabe von 100 mg DBI in Kapseln in 87 % der Fälle, bei 150 mg DBI in 92 % eine ausreichende Wirkung. Die seltenen Unverträglichkeitserscheinungen zwangen in keinem Fall zum Absetzen des Medikamentes. Obwohl sieben Patienten über Appetitlosigkeit und Übelkeit klagten, führte die Reduzierung auf 50 mg DBI morgens und 50 mg abends in jedem Fall zum Rückgang der Erscheinungen.

MOSS und Mitarbeiter (56) behandelten 104 Patienten, die entweder Phenformin allein oder mit Insulin oder mit Tolbutamiden kombiniert DBI erhielten, mit Langzeit-Kapseln. 77 % der Patienten sprachen gut auf die Therapie an, davon 36 % besser und 41 % genauso wie auf Tabletten. Wenn die gesamte Dosis von 100 mg in Kapselform früh verabreicht wurde, war des öfteren zum Frühstück ein hoher Nüchternblutzucker und ein niedriger Blutzucker am Nachmittag die Folge. Bessere Ergebnisse werden nach MOSS erreicht, wenn zweimal pro Tag eine Langzeitkapsel mit je 50 mg DBI verabreicht wird.

RADDING und ZIMMERMANN (69) verglichen die Phenformin-Tabletten und Phenformin-Kapseln bezüglich ihrer Wirksamkeit und des Auftretens von Unverträglichkeitserscheinungen. Dabei erwies sich die Wirksamkeit einer einzigen, 100 mg DBI enthaltenden Kapsel als deutlich größer als die Wirkung der die gleiche Menge DBI enthaltenden Tablette. Die Dauer der Blutzuckererniedrigung schwankte nach Tablettenverabreichung zwischen sechs und acht Stunden, während die Langzeitkapseln etwas über 14 Stunden wirksam waren und seltener zu Unverträglichkeitserscheinungen führten. Nach RADDING und ZIMMERMANN ist daher die DBI-Kapsel die Dosierungsform der Wahl.

D. Sonstige Nebenwirkungen

a) Allergo-toxische Nebenerscheinungen

Ernste toxische Erscheinungen sind bisher nur in zwei Fällen mitgeteilt worden; einmal von OTTO (59) 1958 und zum anderen von KOOPMANN (35) 1960. In beiden Fällen handelte es sich um einen Thrombocytenabfall mit Auftreten einer

hämorrhagischen Diathese. Die von KOOPMANN beschriebene Thrombocytopenie trat am neunten Tage einer Behandlung mit 200 mg DBI auf; bei Absinken der Thrombocytenzahl auf Werte von 60 000 zeigte sich eine hämorrhagische Diathese vorwiegend in Form einer Darmblutung. Als daraufhin das Biguanid abgesetzt wurde, waren innerhalb von 14 Tagen alle klinischen Erscheinungen wieder abgeklungen.

Eine toxische Wirkung auf die Leukopoese und Erythropoese scheinen die Biguanide nach bisherigen Mitteilungen nicht zu haben. ALBAHARY und MARTIN (1) konnten Dimethylbiguanid ohne Störung sogar solchen Kranken verabreichen, die vorher eine Agranulocytose als Folgeerscheinung einer Therapie mit Sulfonharnstoffen aufwiesen.

Sehr selten zeigen sich bei der Biguanidbehandlung Exantheme. STERNE (91) beobachtete bei 3 533 mit Dimethylbiguanid behandelten Patienten in nur 0,37 % ein erythematöses oder erythematovesiculöses Exanthem. Schwere Hautreaktionen fanden sich nie.

TRANQUADA und Mitarbeiter (95) geben unter 32 Patienten einen Urticariafall nach 14-tägiger Behandlung mit DBI an. KRALL, MEHNERT, POMERANZE, AZERAD und LUBETZKI, BEASER, STEIGERWALDT, BRADLEY, SADOW und andere Autoren (7, 16) beobachteten an ihrem großen Krankengut niemals allergotoxische Nebenerscheinungen.

b) Beeinflussung der Herzfunktion

Während einige Autoren (44, 95) ein Auftreten pectanginöser Beschwerden unter einer Biguanidtherapie beschrieben, beobachtete STERNE (92) bei Zuführung von Dimethylbiguanid keine pathologischen Erscheinungen. Er erwähnt sogar ein Verschwinden von EKG-Veränderungen, die durch Insulin bei Diabetikern hervorgerufen wurden, wenn es mit Dimethylbiguanid kombiniert verabreicht wurde.

SCHILLING (78) führte bei 25 Personen genaue EKG-Kontrollen durch und fand bei der Therapie mit Biguaniden:

Jüngere Patienten zeigten nur Veränderung im Sinne einer vermehrten vegetativen Labilität. Selten wurden geringe Beschwerden geäußert.

Patienten mit gesichertem Myocard- oder Coronarschaden, diagnostiziert mit EKG, zeigten keine bemerkenswerten Veränderungen.

Patienten mit subjektiven stenocardischen Beschwerden und weniger schwerwiegenden EKG-Anomalitäten ließen in einigen Fällen Veränderungen erkennen (gehäufte Extrasystolen, gesenkte ST-Strecke).

Zur Erklärung dieser Veränderungen sieht SCHILLING drei Möglichkeiten:

Unmittelbare toxische Beeinflussung des Myocards;

nervale Beeinflussung (nervus vagus?);

Einfluß über die Gesamtstoffwechselsituation.

c) Hypoglykämische Reaktionen

Die Anwendung der Biguanide ohne gleichzeitige Insulinverabreichung führt bei Diabetikern praktisch nie zu ernststen hypoglykämischen Reaktionen. Dieses Fehlen wird nicht nur vom Patienten als angenehm empfunden. Auch der behandelnde Arzt weiß um die Vorzüge einer schockfreien guten Einstellung mit ausgeglichenen, relativ niedrigen Blutzuckerwerten, die nach allgemeiner Erfahrung am ehesten in der Lage sind, den gefürchteten diabetischen Gefäßkomplikationen vorzubeugen (51).

STERNE (90, 91, 92) berichtet über das Fehlen einer Hypoglykämie bei Anwendung von Dimethylbiguanid. Er sah sogar einen Selbstmordversuch durch Einnahme von 25 g(!) des genannten Biguanids und beobachtete dabei keine Störung im Wohlbefinden und keine Hypoglykämie. Mit Insulin oder Sulfonylharnstoffen gemeinsam gegeben, hält er jedoch bei einer Biguanidtherapie ein Absinken des Blutzuckerspiegels auf hypoglykämische Werte für möglich. Vor allem in Fällen einer Insulinresistenz führt Dimethylbiguanid zu einer starken Insulinsensibilität, so daß STERNE für diese Fälle zu einer sofortigen Reduzierung der Insulindosis rät, sobald Biguanide zugelegt werden.

Nach LENHARDT (46) ist das Auftreten von Hypoglykämien bei Diabetikern sowohl bei alleiniger Verwendung von Sulfonylharnstoffen oder Biguaniden als auch bei einer kombinierten Sulfonylharnstoff-Biguanid-Therapie schon deshalb unwahrscheinlich, weil die Sulfonylharnstoffe nicht imstande sind, den Blutzucker auf hypoglykämische Werte zu senken, und die Biguanide auf Grund ihrer dosisabhängigen gastrointestinalen Unverträglichkeitserscheinungen kaum in so hohen Dosen gegeben werden können, daß sie eine Hypoglykämie zur Folge haben. LENHARDT hält jedoch hypoglykämische Werte bei alleiniger Biguanidtherapie ausnahmsweise für möglich, wenn bei fortlaufender Tabletteneinnahme eine längere Nahrungskarenz vorliegt oder eine Insuffizienz der Nieren besteht, und konsekutiv durch Kumulierung subnormale Blutzuckerwerte erreicht werden. Aus diesem Grund mahnen nach LENHARDT höhergradige Nierenschädigungen mit Ausscheidungsstörungen zu großer Vorsicht - umso mehr, als derartige Hypoglykämien durch einen exzessiv protrahierten Verlauf gekennzeichnet sind. Nach STERNE (92) kann man allerdings Dimethylbiguanid ohne Schaden auch Diabetikern geben, die an einer aufsteigenden Nephritis leiden.

MEHNERT und KRALL (52) beobachteten, daß nicht nur bei alleiniger Biguanidtherapie hypoglykämische Schocks ausblieben, sondern auch bei der Kombination mit Insulin Schockerscheinungen seltener und erstaunlicherweise auch weniger schwer waren als bei alleiniger Verabreichung einer entsprechenden Insulinmenge. In Einzelfällen wurden Blutzuckerwerte um 20 mg% festgestellt, ohne daß es zu einer Bewußtlosigkeit gekommen wäre. Auf diese Weise kommt es - vielleicht wegen der Einsparung des eher zu Hypoglykämien Anlaß gebenden Insulins - zu dem stabilisierenden Effekt der Biguanide auf die Stoffwechsellage.

4. MÖGLICHKEITEN DER ANWENDUNG VON BIGUANIDEN IN DER DIABETESTHERAPIE

A. Indikationen

Für die Diabetesbehandlung mit Biguaniden bieten sich grundsätzlich drei Möglichkeiten an:

Die Verabreichung von Biguaniden allein,
die Applikation von Sulfonylharnstoffen und Biguaniden kombiniert,
die Behandlung mit Insulin und Biguaniden.

a) Behandlung mit Biguaniden allein

Für eine alleinige Therapie mit Biguaniden dürfte sich nur der leichte Diabetes, besonders der Altersdiabetes, eignen (73, 89). Nach MEHNERT sollte jedoch wegen der häufigen Nebenerscheinungen während der Biguanidverabreichung und wegen des die Insulinsekretion fördernden Effektes der Sulfonylharnstoffe zuvor ein Versuch mit Sulfonylharnstoffen gemacht werden. Nur im Falle einer allerdings seltenen Allergie auf Sulfonylharnstoffe sollte eine Einstellung mit Biguaniden allein versucht werden (8).

SADOW (73) sieht in der Behandlung leichterer Altersfälle mit Biguaniden den Vorteil, daß die gute Einstellung im allgemeinen beibehalten werden kann, da nur 0,2 % der ca. 3 000 während vier Jahren von ihm beobachteten Patienten Phenforminspätversager waren. Außerdem kann es nach SADOW (74) und MOSS (56) bei fettleibigen Patienten durch die Therapie mit Phenformin zu einem deutlichen Gewichtsverlust kommen. Auch MEHNERT und KRALL (52) stellen fest, daß das sogenannte Spätversagen der Therapie mit Biguaniden bis heute kein wesentliches Problem darstellt, da es nur selten zu beobachten ist und eine Stoffwechselschlechterung zumeist durch eine geringe Dosiserhöhung ausgeglichen werden kann.

b) Behandlung mit Biguaniden und Sulfonylharnstoffen

Über diese kombinierte orale Diabetestherapie wurde zuerst von MEHNERT und SEITZ (54) im Jahre 1958 berichtet. Die Autoren konnten erstmals 13 Patienten mit einem Altersdiabetes durch zugleich verabreichte Sulfonylharnstoffe und Biguanide in eine befriedigende Stoffwechsellage bringen. - Eine solche Kombination kann aber nur dann sinnvoll sein, wenn nicht nur die Biguanide, sondern auch die Sulfonylharnstoffe einen blutzuckersenkenden Effekt entfalten können. Im Gegensatz zu den Biguaniden ist aber die Voraussetzung für die blutzuckersenkende Wirkung der Sulfonylharnstoffe ein zumindest noch teilfunktionsfähiges Pankreas, dessen Inselapparat auf Sulfonylharnstoffgaben noch mit einer gewissen Insulinausschüttung zu reagieren vermag. Leider ist aber diese Stimulierung der körpereigenen Insulinproduktion durch Sulfonylharnstoffe auch bei Altersdiabetikern nicht immer ausreichend, um eine befriedigende Stoffwechselführung zu garantieren.

In solchen Fällen vermögen nun die zusätzlich verabreichten Biguanide häufig das trotz Sulfonylharnstoff-Verabreichung noch bestehende Insulindefizit durch die Einschaltung anderer blutzuckersenkender Mechanismen auszugleichen und eine optimale Einstellung zu ermöglichen. Außerdem gelingt es oft, wegen der gleichzeitigen Sulfonylharnstoff-Verabreichung die Biguaniddosis so niedrig zu halten, daß - etwa bei 100 mg DBI oder 250 mg Butylbiguanid - nur selten mit gastrointestinalen Nebenerscheinungen zu rechnen ist. Aus diesen Gründen empfiehlt besonders MEHNERT (51), bei entsprechender Indikation an Altersdiabetiker prinzipiell zu den Biguaniden ein Sulfonylharnstoffpräparat zu verabreichen.

BEASER (3) berichtete 1958 über zehn Patienten, die mit einer kombinierten Therapie von Sulfonylharnstoffen und Biguaniden behandelt wurden. Die Diabetiker hatten ihre Krankheit bereits über zwei Jahre und konnten nicht mit Diät allein eingestellt werden; ihr Insulindefizit ließ sich auch nicht durch Sulfonylharnstoffe decken. Es wurde zunächst geprüft, wieviel Insulin die Sulfonylharnstoffe einzusparen imstande waren, und später, welche Insulinmenge bei einer Biguanidbehandlung eingespart werden konnte. Um festzustellen, ob nun beide oralen Antidiabetica, wenn sie kombiniert verabreicht werden, einen additiven Effekt herbeiführen, wurden in einem weiteren Versuch Sulfonylharnstoffe und Biguanide zugleich gegeben. Tatsächlich war in diesem Versuch in der Mehrzahl der Fälle die additive Wirkung beider Antidiabetica zu beobachten, wobei Nebenerscheinungen toxischer Art nicht auftraten.

Inzwischen hat die kombinierte Behandlung von Sulfonylharnstoffen und Biguaniden einen festen Platz in der Diabetestherapie inne. BRADLEY (9) berichtete über Therapieerfolge bei neun Patienten. MEHNERT (49) gelang der Versuch, bei mit Sulfonylharnstoffen ungenügend eingestellten Diabetikern die Stoffwechsellage durch gleichzeitige Biguanidgaben zu verbessern, in 50 von 58 Fällen. GRANVILLE-GROSSMANN und Mitarbeiter (26) berichteten über neun Fälle, die auf Sulfonylharnstoffe allein nicht ausreichend ansprachen. Davon reagierten drei mit befriedigender Blutzuckersenkung auf Biguanide allein, drei ausreichend auf Biguanide und Sulfonylharnstoffe, wenn diese Medikamente zusammen verabreicht wurden; drei waren auch durch eine kombinierte Behandlung nicht einzustellen.

UNGER und Mitarbeiter (97) erprobten die kombinierte Tolbutamid-Phenformin-Therapie an 80 ketoacidoseresistenten Diabetikern, die unvollkommen durch Tolbutamid allein kontrolliert wurden. Bei 70 Patienten, bei denen eine verlässliche Vergleichsmöglichkeit mit der früheren Tolbutamid-Therapie möglich war, wurde eine deutliche Reduktion der Blutzuckerwerte in 70 % nach dem Wechsel von alleiniger Tolbutamid-Therapie auf eine mit Biguaniden kombinierte Behandlung festgestellt. Die antihyperglykämische Wirksamkeit dieser Kombination schien um ein Vielfaches die alleinige Sulfonylharnstoff- und Phenforminmedikation zu übertreffen. Nur in 9 % mußte das von UNGER und Mitarbeitern angewandte DBI wegen Unverträglichkeit abgesetzt werden, obwohl in 33 % Nebenerscheinungen auftraten.

In 14 % der Fälle wurde eine Reduzierung der Biguaniddosis nötig, und in 10 % waren die Nebenerscheinungen unwesentlich.

DOLGER (17) war es möglich, 150 Tolbutamidversager durch kombiniert gegebene Sulfonylharnstoffe und Biguanide in eine befriedigende Stoffwechsellage zu bringen.

Die erwähnten Therapieerfolge sind inzwischen von STEIGERWALDT (86), BERINGER (5), McKENDRY (25, 33), SCHNEIDER und Mitarbeitern (80), SADOW und Mitarbeitern (75) sowie von JONCAS (32) bestätigt worden. Letzterer sah bei allen seinen 122 Patienten, die mit DBI und Sulfonylharnstoffen kombiniert behandelt wurden, einen Therapieerfolg. Bei diesen Diabetikern war die Erkrankung jedoch erst kurz zuvor entdeckt worden. GOLD (24) betont bei seinen durch die Kombination erzielten Erfolgen das Ausbleiben von Sekundärversagern.

Es muß jedoch betont werden, daß die zusätzliche Biguanidverabreichung nur bei entsprechender Indikationsstellung, nicht jedoch als Beihilfe für Diätfehler sulfonylharnstoffbehandelter Patienten erfolgen darf. Nur bei Erfüllung dieser Bedingung erfährt die Diabetesbehandlung eine Bereicherung mit der kombinierten oralen Therapie, die sich bisher in der Klinik als vorteilhaft erwiesen hat.

Abschließend seien noch einmal kurz die Vorteile der oralen Behandlung mit Sulfonylharnstoffen und Biguaniden, wie MEHNERT (49) sie sieht, erwähnt:

Die verabreichten Biguanide bewirken eine zusätzliche Blutzuckersenkung, die mit Sulfonylharnstoffen allein nicht zu erreichen ist. Die Verabreichung von Sulfonylharnstoffen erlaubt eine Dosisverringerung bei den Biguaniden, wodurch sich gastrointestinale Nebenerscheinungen vermeiden lassen. Durch die Gabe von Sulfonylharnstoffen wird ein zusätzlicher ständiger Reiz auf die endogene Insulinproduktion ausgeübt, die theoretisch bei alleiniger Verabreichung von Substanzen mit extrapankreatischem Angriffspunkt im Laufe der Zeit nachlassen könnte.

c) Behandlung mit Biguaniden und Insulin

Eine Kombinationsbehandlung von Biguaniden mit Insulin wurde zuerst von amerikanischen Autoren (43, 65, 103) empfohlen. Die Biguanide können dabei zweierlei bewirken: Die Einsparung von Insulin - mitunter sogar den Wegfall der Zweitinjektion - sowie eine Stabilisierung der Stoffwechsellage (43, 45, 53, 62, 71, 103). Nach Ansicht der meisten Autoren rechtfertigt jedoch nur eine deutliche Stabilisierung, d.h. Besserung der Einstellung, nicht jedoch die Verringerung der Insulindosis, die zusätzliche Verabreichung von Biguaniden. Dieser Stabilisierungseffekt ist nach Erfahrung von MEHNERT und KRALL (52) bei Anlegen strenger Maßstäbe nur in etwa der Hälfte der auf andere Weise nicht zu stabilisierenden Diabetesfälle zu beobachten, ist dann jedoch eindrucksvoll. Man beobachtet eine Glättung des Blutzuckerniveaus und demzufolge eine Verminderung hypoglykämischer Reaktionen sowie eine Reduzierung der Harnzuckerausscheidung. GOLD (24) zweifelt jedoch auf Grund seiner Erfahrung an dem Dauererfolg solcher Ergebnisse. Er sah

bei den meisten Diabetikern, deren Stabilität unter der mit Biguaniden kombinierter Insulintherapie anfangs verbessert war, ein Wiederaufkommen von starken Blutzuckerschwankungen. Nur ein kleiner Teil seiner labilen Zuckerkranken zeigte für die Dauer eine gute Einstellung.

SADOW (73) dagegen erwähnt in einem Überblick über klinische Erfahrungen mit der Biguanidtherapie in den USA und Kanada nichts von einem sekundären Versagen der kombinierten Insulin-Biguanidtherapie des labilen Diabetes, betont aber, daß auf die Dauer eine nur unwesentliche Insulineinsparung von höchstens 10-15 % möglich ist und in einigen Fällen die Insulindosis in unveränderter Höhe weitergegeben werden muß.

Eine zweite Indikation für die mit Insulin kombinierte Biguanidtherapie bildet die Insulinresistenz (25). GOLD und Mitarbeiter (25) berichteten von einem Diabetesfall mit einem Insulintagesbedarf von 800 Einheiten mit nachgewiesenen Antikörpern. Derselbe Patient benötigte später bei einer DBI-Medikation von 75 mg/Tag nur noch 175 Einheiten Insulin.

B. Kontraindikation

Den Biguaniden kommen zwar bei vernünftiger Dosierung keine toxischen Eigenschaften zu, doch besteht ein Nachteil dieser Antidiabetica darin, daß ihre Wirksamkeit wegen der möglichen gastrointestinalen Nebenerscheinungen begrenzt ist und andererseits ein blutzuckersenkender Effekt, wie bereits erwähnt, meist erst mehrere Stunden nach der Verabreichung auftritt. Die Biguanide sind daher kontraindiziert, wenn es sich um Zustände akuter Dekompensationen wie Präcoma und Coma diabeticum sowie um operative Eingriffe handelt, bei welchen eine rasche medikamentöse Regulierung des Stoffwechsels notwendig ist. KRALL (38) schließt von einer Therapie mit Biguaniden nicht nur Patienten mit einem schweren Insulinmangeldiabetes aus, sondern auch Diabetiker mit schweren Infektionskrankheiten.

MICHEL (55) rät auch bei schweren Lebererkrankungen zur Vorsicht, obwohl sich bisher keine Anhaltspunkte für eine Leberschädigung unter einer Therapie mit Biguaniden fanden.

SPÜHLER (85) sieht als Kontraindikation für die Biguanidverabreichung folgende Situationen an: Infekte, Operationen, Verletzungen und Schwangerschaft, d.h. Zustände, bei denen der Insulinbedarf sehr starken Schwankungen unterworfen ist und die rasch kompensiert werden müssen. Bei schweren Nierenschädigungen ist nach SPÜHLER insofern Vorsicht angebracht, als hier möglicherweise die Ausscheidung gestört ist und eine Kumulation nicht ausgeschlossen ist.

III. EIGENE UNTERSUCHUNGEN

Zur Behandlung des Diabetes mellitus mit Biguaniden bestehen drei Möglichkeiten der Anwendung dieser oralen Antidiabetica:

Die Behandlung mit Biguaniden allein,
die Behandlung mit Biguaniden und Insulin,
die Behandlung mit Biguaniden und Sulfonylharnstoffen.

Die vorliegende Arbeit soll auch eigene Untersuchungsergebnisse bei Anwendung der genannten drei Therapieformen an Diabetikern der Medizinischen Universitätspoliklinik München mitteilen.

A. Die Behandlung von Diabetikern mit Biguaniden allein

An 10 Altersdiabetikern (drei Männer, sieben Frauen) mit einem Durchschnittsalter von 63 Jahren (42-75 Jahre) wurden in fünf Versuchsperioden vergleichende Prüfungen der Wirksamkeit von Butylbiguanid durchgeführt. Bei den Stoffwechselkontrollen wurde eine Probe eines gesammelten und gemessenen 24-Stunden-Harnes polarimetrisch auf seinen Glucosegehalt untersucht. Die Glucosekonzentration einerseits und die Menge des Harns andererseits ermöglichten die Errechnung der innerhalb 24 Stunden ausgeschiedenen Zuckermenge. Außerdem wurden zwei Blutzuckerkontrollen (9 Uhr und 11,15 Uhr) nach der Methode von HAGEDORN-JENSEN durchgeführt. Die Patienten waren bei der Blutentnahme nicht nüchtern, sondern hatten ihr erstes bzw. zweites Frühstück ca. 1 1/2 Stunden vorher gegessen.

Die Versuche liefen folgendermaßen ab:

1. Versuchsperiode:

Die Patienten erhielten 14 Tage lang eine relativ fettarme sowie kohlenhydrat- und eiweißreiche Diät, wobei dem Lebensalter, dem Sollgewicht und der beruflichen Tätigkeit des Zuckerkranken Rechnung getragen wurde. Mit dieser Therapie allein konnte jedoch keine Harnzuckerfreiheit erreicht werden, und die Blutzuckerwerte ließen sich nicht genügend (Halbtagesprofil möglichst stets unter 200 mg%) senken. Insgesamt wurden während der ersten Versuchsperiode zwei Stoffwechselkontrollen (Blut- und Harnzuckerbestimmung) durchgeführt, und zwar zu Beginn und gegen Ende dieser Versuchsphase.

2. Versuchsperiode:

Die Diabetiker wurden nicht mehr nur diätetisch behandelt, sondern erhielten zusätzlich zwei bis drei Wochen lang täglich 1,5 g Tolbutamid.

3. Versuchsperiode:

Es wurde 14 Tage lang nur eine Diät verabreicht, Antidiabetica wurden in diesem Zeitraum nicht gegeben.

4. Versuchsperiode:

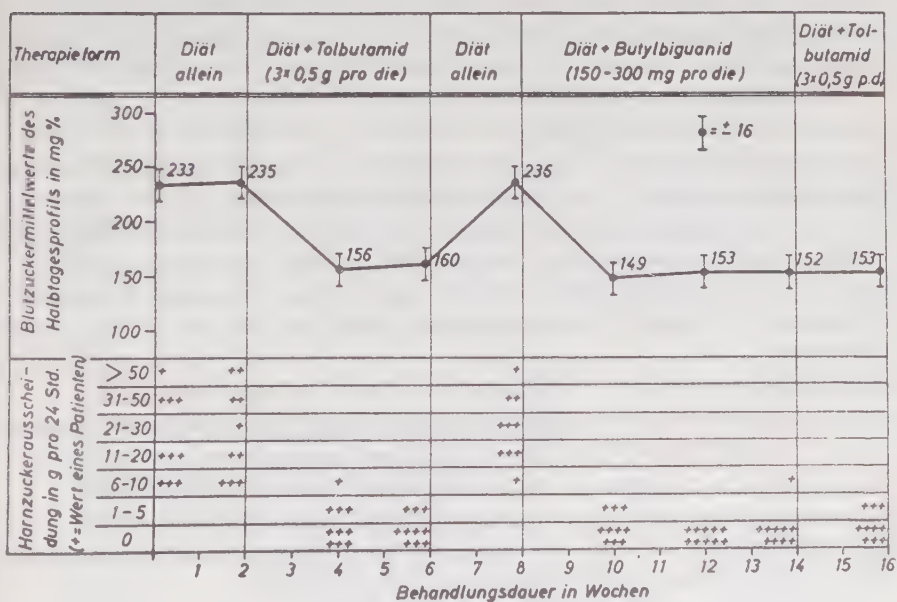
Den Patienten wurde zusätzlich zur Diät Butylbiguanid in einer Anfangsdosis von 150 mg pro die verabreicht. In Abständen von 3-4 Tagen wurden Kontrollen des Stoffwechsels durchgeführt und bei schlechten Ergebnissen jeweils 50 mg Butylbiguanid solange zugelegt, bis eine gute Stoffwechsellage sich eingestellt hatte. Als nach 14 Tagen in allen Fällen das Ziel erreicht war, betrug die Erhaltungsdosis bei zwei Patienten 150 mg, bei zwei Patienten 200 mg, bei drei Patienten 250 mg und bei drei Patienten 300 mg Butylbiguanid. Daß die Biguanidosis in den einzelnen Fällen ausreichte, erwiesen nach vier und sechs Wochen durchgeführte Stoffwechselkontrollen.

5. Versuchsperiode:

Die Patienten erhielten erneut Diät und 1,5 g Tolbutamid pro die. Am Ende der zweiwöchigen Periode wurde eine letzte Stoffwechselkontrolle durchgeführt.

Abbildung I

Blut- und Harnzuckerwerte von 10 Diabetikern in Abhängigkeit von der Therapieform.



Ergebnisse:

Wie aus Abb. I zu entnehmen ist, war es in jedem Fall möglich, die Tolbutamiddosis durch Butylbiguanid zu ersetzen. Dabei kam es in jedem Fall unter der Behandlung mit Biguaniden zu einer deutlichen Besserung der Stoffwechsellage, die mit Diät allein nicht zu beobachten war. Wenn die Biguanide abgesetzt wurden, erfuhr die Ansprechbarkeit auf die am Ende des Versuches verabreichten Sulfonylharnstoffe keine Beeinträchtigung. Eine genaue Beziehung der Dosis zwischen Tolbutamid und Butylbiguanid konnte nicht festgestellt werden.

B. Die Behandlung von Diabetikern mit Biguaniden und Insulin

Bei der zusätzlichen Verabreichung von Biguaniden an insulinspritzende Diabetiker scheint der stabilisierende Effekt dieser oralen Antidiabetica von größerer Bedeutung zu sein als die insulineinsparende Wirkung. Über die Häufigkeit des Therapieerfolges der kombinierten Biguanid-Insulin-Behandlung besteht jedoch keine einheitliche Meinung, da die einzelnen Autoren ihre Ergebnisse nicht nach festen Maßstäben beurteilen, sondern vielmehr der allgemeine Eindruck des Patienten ausschlaggebend war.

Mit MEHNERT gemeinsam wurde versucht, einen Stabilisierungsindex zu finden, der eine genaue Beurteilung eines mit der kombinierten Biguanid-Insulin-Behandlung erzielten Ergebnisses ermöglicht und die Häufigkeit des Therapieerfolges, bestehend in der Stabilisierung des Stoffwechsels, feststellen läßt.

20 Patienten der Medizinischen Poliklinik wurden wegen einer unbefriedigenden Stoffwechsellage während der alleinigen Insulinbehandlung zusätzlich mit Biguaniden behandelt. Um den Therapieerfolg richtig beurteilen zu können, wurden an mindestens drei verschiedenen Tagen Blutzuckertagesprofile und Bestimmungen der Harnzuckerausscheidung durchgeführt. Die Blutzuckerbestimmungen an den nicht nüchternen Patienten erfolgte um 9 Uhr, 11 Uhr, 14 Uhr und 18 Uhr nach der HAGEDORN-JENSEN-Methode. Der 24-Stunden-Urin wurde polarimetrisch untersucht. Um die Stabilisierung der Stoffwechsellage unter der Biguanidtherapie klar ermessen zu können, wurden zum einen die maximalen Blutzuckerdifferenzen von drei Tagesprofilen vor der Biguanidbehandlung mit drei auf die gleiche Weise erhaltenen Werten während der Biguanidtherapie verglichen, zum anderen wurden die Harnzuckerausscheidungen an je drei Tagen vor und während der Zuführung von Butylbiguanid gemessen und vergleichend gegenübergestellt. Um von einer wirklichen Stabilisierung des Stoffwechsels sprechen zu können, war eine Abnahme der Blutzuckerschwankungen oder der Harnzuckerausscheidungen um mindestens 50 % zu fordern.

Zur Erklärung sei folgendes Beispiel angeführt:

An einem mit Insulin behandelten instabilen Diabetiker werden an drei Tagen folgende Blutzuckerwerte im Tagesprofil gefunden:

1. 425 mg%, 150 mg%, 75 mg%, 175 mg%
maximale Blutzuckerdifferenz: 350 mg%

2. 325 mg%, 250 mg%, 125 mg%, 150 mg%
maximale Blutzuckerdifferenz: 200 mg%

3. 275 mg%, 250 mg%, 75 mg%, 150 mg%
maximale Blutzuckerdifferenz: 200 mg%

Errechnet man die durchschnittliche maximale Blutzuckerdifferenz vor der Biguanidbehandlung so ergibt sich:

$$(350 \text{ mg\%} + 200 \text{ mg\%} + 200 \text{ mg\%}) : 3 = 250 \text{ mg\%}$$

Während der zusätzlichen Biguanidbehandlung werden folgende Werte gefunden:

1. 275 mg%, 250 mg%, 150 mg%, 175 mg%
maximale Blutzuckerdifferenz: 125 mg%

2. 250 mg%, 150 mg%, 100 mg%, 125 mg%
maximale Blutzuckerdifferenz: 150 mg%

3. 200 mg%, 150 mg%, 100 mg%, 150 mg%
maximale Blutzuckerdifferenz: 100 mg%

Errechnet man die durchschnittliche maximale Blutzuckerdifferenz während der zusätzlichen Biguanidbehandlung, so ergibt sich:

$$(125 \text{ mg\%} + 150 \text{ mg\%} + 100 \text{ mg\%}) : 3 = 125 \text{ mg\%}$$

In diesem Fall kann von einer erfolgreichen Behandlung gesprochen werden, da die durchschnittliche maximale Blutzuckerdifferenz während der Biguanidbehandlung gegenüber vorher ($125 \text{ mg\%} : 250 \text{ mg\%}$) sich um 50 % verringerte.

Die Harnzuckerausscheidung betrug bei diesem als Beispiel angeführten Patienten vor der Anwendung von Biguaniden an drei Tagen innerhalb von 24 Stunden:

1. 100 g, 2. 60 g, 3. 80 g,

durchschnittliche tägliche Harnzuckerausscheidung:

$$(100 \text{ g} + 60 \text{ g} + 80 \text{ g}) : 3 = 80 \text{ g}$$

Während der Verabreichung von Biguaniden wurden an drei Tagen folgende Zuckermengen im 24-Stunden-Harn gemessen:

1. 40 g, 2. 30 g, 3. 50 g,

durchschnittliche tägliche Harnzuckerausscheidung:

$$(40 \text{ g} + 30 \text{ g} + 50 \text{ g}) : 3 = 40 \text{ g}$$

Auch bezüglich der Harnzuckerausscheidung könnte man in diesem Fall von einem guten Therapieerfolg sprechen, da die vor der Biguanidtherapie in 24 Stunden gemessene Harnzuckermenge unter der Verabreichung von Biguaniden um 50 % (80 g : 40 g) abnahm.

Faßt man das Besprochene in mathematischen Formeln zusammen, so ergeben sich folgende Stabilisierungsindices:

$$I_B \% = 100 \cdot \frac{dB_1 - dB_2}{dB_1} = 100 - 100 \frac{dB_2}{dB_1}$$

$$I_H \% = 100 \cdot \frac{dH_1 - dH_2}{dH_1} = 100 - 100 \frac{dH_2}{dH_1}$$

Dabei gelten folgende Abkürzungen:

$I_B \%$ = Stabilisierungsindex des Blutzuckers,

$I_H \%$ = Stabilisierungsindex des Harnzuckers,

dB_1 = Summe der maximalen Blutzuckerdifferenzen (in mg%) dreier Tagesprofile vor der Biguanidbehandlung,

dB_2 = Summe der maximalen Blutzuckerdifferenzen (in mg%) dreier Tagesprofile während der Biguanidbehandlung,

dH_1 = Summe der Harnzuckerausscheidungen (in g) innerhalb 3 x 24 Stunden vor der Biguanidbehandlung,

dH_2 = Summe der Harnzuckerausscheidungen (in g) innerhalb 3 x 24 Stunden während der Biguanidbehandlung.

Aus den Formeln ist zu entnehmen, daß $I_B \% = 0$ ist, wenn $dB_1 = dB_2$ ist, d.h. wenn die Biguanide zu keiner Stabilisierung geführt haben. Weiterhin ist $I_B \% = 100$, wenn unter der Biguanidbehandlung eine vollständige Stabilisierung ohne jegliche Blutzuckerschwankung eingetreten ist. Für den Fall, daß sich die Blutzuckerschwankungen im Tagesprofil während der Verabreichung von Biguaniden sogar vergrößerten, dB_2 also größer als dB_1 wäre, würde $I_B \%$ einen negativen Wert annehmen.

Gleiches gilt für die Beurteilung der Harnzuckerausscheidung. Dabei kann ein $I_B \%$ bzw. $I_H \%$ von 50 als sehr gute Stabilisierung gelten.

Zur Beurteilung der Ergebnisse während der Biguanidbehandlung waren ausserdem folgende Angaben von Interesse: Biguaniddosis, Einfluß auf die Acetonurie, die Zahl der Insulininjektionen, die Gesamtmenge des benötigten Insulins und der Einfluß auf die Hypoglykämieeigung. Zur Beobachtung des Verhaltens der Acetonurie wurden Proben von drei 24-Stunden-Harnen vor und während der Biguanidbehandlung mittels des Acetest-Verfahrens untersucht. Bei den unten in Tabellenform wiedergegebenen Ergebnissen gilt:

- + = Aceton positiv
- (+) = Aceton schwach positiv
- Ø = Aceton negativ

Bei der Beurteilung der Hypoglykämieeigung fanden die Angaben des Patienten Berücksichtigung:

- + = durchschnittlich eine oder mehrere hypoglykämische Reaktionen täglich
- (+) = gelegentlich hypoglykämische Reaktionen
- Ø = Fehlen von hypoglykämischen Reaktionen

Die Ergebnisse der kombinierten Behandlung mit Insulin und Biguaniden sind in den Tabellen I - III zusammengefaßt. Danach ist nicht ganz in der Hälfte der Fälle eine sehr gute bis deutliche Besserung der Stoffwechsellage eingetreten. Eine 50 %ige Besserung des Stoffwechsels wurde dabei als Minimum vorausgesetzt, um von einer Stabilisierung reden zu können. Die Acetonurie besserte sich unter der Biguanidbehandlung ebenfalls deutlich: Während sich unter der alleinigen Insulinbehandlung bei den 20 untersuchten Patienten in fünf Fällen eine starke, in elf Fällen eine geringe und in vier Fällen keine Acetonurie fand, veränderten sich diese Zahlen unter der zusätzlichen Biguanidverabreichung und verhielten sich wie 3:8:9. Die Hypoglykämieeigung nahm ebenfalls ab. Vor der Anwendung von Biguaniden klagten sechs Patienten über starke und neun Patienten über mäßige Neigung zu Hypoglykämien; während der Biguanidtherapie neigten nur noch zwei Patienten stark und fünf Patienten schwach zu Hypoglykämien. Die Zahl der Insulininjektionen konnte in keinem Fall verringert werden, die Reduzierung der Insulindosis war jedoch in 16 von den 20 Fällen möglich.

TABELLE I

Ergebnisse der kombinierten Insulin-Biguanid-Behandlung bei 20 Diabetikern, die mit Insulin allein nicht einzustellen waren.
Höhe der Biguaniddosis sowie Auswirkung auf Zahl der Insulininjektionen, Insulinmenge, Acetonurie und Hypoglykämie neigung.

Lfd. Nr.	Butyl-Biguaniddosis in mg pro die	Vergleichende Untersuchungen vor und während der Behandlung mit Butylbiguanid	Zahl der Insulininjektionen vor während d. Biguanidtherapie	Insulindosis in E pro Tag vor während d. Biguanidtherapie	Ausmaß der Acetonurie vor während d. Biguanidtherapie	Hypoglykämie-neigung vor während d. Biguanidther.
1	250	2	2	60	+	ø
2	250	2	2	30	(+)	+
3	200	2	2	56	(+)	ø
4	300	2	2	52	(+)	(+)
5	300	2	2	32	ø	ø
6	250	2	2	44	+	(+)
7	300	2	2	28	(+)	ø
8	250	2	2	32	(+)	(+)
9	200	2	2	40	(+)	ø
10	300	2	2	40	ø	ø
11	350	2	2	56	ø	ø
12	300	2	2	68	(+)	+
13	250	2	2	72	+	(+)
14	300	2	2	34	(+)	(+)
15	250	2	2	48	(+)	(+)
16	200	2	2	36	+	ø
17	250	2	2	36	ø	(+)
18	300	2	2	64	(+)	+
19	300	3	3	48	+	(+)
20	250	3	3	44	(+)	ø

TABELLE II

Ergebnisse der kombinierten Insulin-Biguanid-Behandlung bei 20 Diabetikern, die mit Insulin allein nicht einzustellen waren.

Auswirkung der zusätzlichen Biguanidverabreichung auf die Blutzuckerdifferenzen innerhalb des Tagesprofils.

Lfd. Nr.	Differenzen des Blutzuckers im Tagesprofi in mg% (gemessen an 3 Tagen)		Stabilisierungs- index des Blut- zuckers
	vor der Biguanid- behandlung	während der Biguanid- behandlung	
1	212/89/176	83/44/99	52, 62
2	245/217/183	213/117/226	13, 80
3	117/156/173	126/150/140	9, 33
4	201/212/73	199/188/112	-2, 67
5	184/206/76	106/102/54	43, 78
6	88/190/184	80/117/201	13, 85
7	123/77/146	114/18/189	14, 63
8	227/213/88	113/76/71	50/76
9	117/156/200	99/87/66	46, 72
10	130/154/87	126/90/176	-5, 66
11	93/212/126	73/170/110	18, 10
12	187/154/199	112/113/176	25, 74
13	190/160/171	176/200/137	1, 54
14	217/96/211	111/101/117	37, 21
15	154/95/99	108/177/101	-10, 92
16	117/189/147	103/114/100	30, 02
17	143/137/181	122/117/150	15, 62
18	190/73/157	170/111/146	-1, 67
19	201/208/127	113/28/54	63, 62
20	185/121/218	124/176/150	14, 12

TABELLE III

Ergebnisse der kombinierten Insulin-Biguanid-Behandlung bei 20 Diabetikern, die mit Insulin allein nicht einzustellen waren.

Auswirkung der zusätzlichen Biguanidverabreichung auf die Harnzucker-ausscheidung.

Lfd. Nr.	Harnzuckerausscheidung in g innerhalb 24 Std. (3 Messungen)		Stabilisierungsindex des Harnzuckers
	vor der Biguanid- behandlung	während der Biguanid- behandlung	
1	69/33/17	14/10/6	74, 79
2	72/86/58	69/53/79	6, 94
3	24/26/17	13/14/17	34, 33
4	7/64/11	50/30/19	20, 73
5	44/57/55	13/15/16	71, 79
6	13/63/14	4/26/73	-14, 44
7	27/5/50	10/4/47	25, 61
8	92/61/16	14/12/15	75, 74
9	34/23/50	8/12/2	79, 44
10	31/26/17	64/13/24	-36, 49
11	8/19/9	4/11/9	33, 33
12	4/14/19	9/6/15	18, 92
13	48/47/13	52/68/13	-23, 15
14	75/10/12	13/12/8	65, 98
15	23/11/10	21/36/7	-45, 46
16	34/46/48	20/12/18	60, 94
17	31/41/57	17/21/40	39, 53
18	51/6/29	13/6/23	51, 16
19	30/30/25	11/2/13	69, 41
20	23/13/52	14/18/12	50, 00

C. Die Behandlung von Diabetikern mit Biguaniden und Sulfonylharnstoffen

Es wurden 10 Diabetiker (5 Männer, 5 Frauen) in einem Durchschnittsalter von 52 Jahren (40-69 Jahre) und einer durchschnittlichen Diabetesdauer von 4 1/2 Jahren (1/2 Jahr bis 9 Jahre) zu den Versuchen herangezogen. Zweck dieser Versuche war es, zu untersuchen, ob die Sulfonylharnstoffe und die Biguanide wegen ihres unterschiedlichen Wirkungsmechanismus einen additiven Effekt entfalten.

Die Untersuchungen durchliefen mehrere Versuchsperioden:

1. Versuchsperiode:

Sie dauerte vier Wochen. Während dieser Zeit, in der eine Behandlung mit Diät und Tolbutam (1,5 g tägl.) durchgeführt wurde, fanden drei Stoffwechselkontrollen (Blut- und Harnzucker) statt und zwar zu Beginn der Periode, nach 14 Tagen und gegen Ende der Versuchsphase.

2. Versuchsperiode:

Während dieser ebenfalls vier Wochen dauernden Periode wurde das Tolbutamid durch Butylbiguanid ersetzt. Diese Anfangsdosis betrug 150 mg pro die. Innerhalb von 14 Tagen wurde die Biguanidtagesdosis vorsichtig auf 250 mg gesteigert. Stoffwechselkontrollen wurden 14 Tage und vier Wochen nach Beginn dieser Versuchsphase durchgeführt.

3. Versuchsperiode:

Es wurde nun die Biguaniddosis weiter gesteigert, bis entweder gastrointestinale Nebenerscheinungen auftraten und somit eine Reduzierung der Dosis notwendig wurde, oder bis ein ausreichender blutzuckersenkender Effekt erzielt war. Die noch eben verträgliche bzw. ausreichend wirksame Erhaltungsdosis betrug in vier Fällen 300 mg und in sechs Fällen 350 mg Butylbiguanid. Diese Tagesmenge reichte jedoch nicht bei allen Patienten aus, um eine gute Stoffwechsellage herbeizuführen; doch führte eine weitere Dosiserhöhung auf 400 mg in jedem Fall zu gastrointestinalen Nebenerscheinungen. Stoffwechselkontrollen wurden während dieser Versuchsperiode nach 14 Tagen und nach vier Wochen vorgenommen.

4. Versuchsperiode:

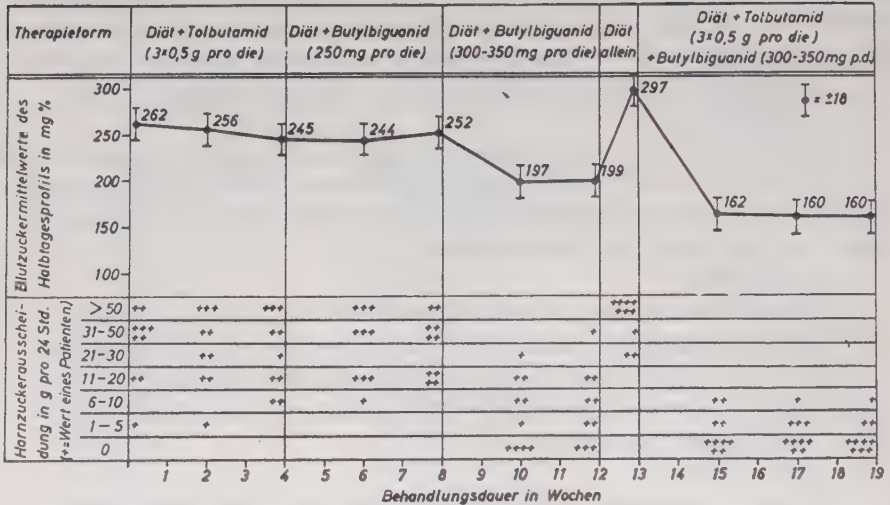
Während dieser Zeit wurden die Patienten nur mit Diät behandelt und einmal in ihrer Stoffwechsellage kontrolliert.

5. Versuchsperiode:

Nun wurden Tolbutamid und Butylbiguanid kombiniert in der Dosis verabreicht, die während der ersten bzw. zweiten Versuchsperiode bei den einzelnen Patienten ermittelt worden waren.

Abbildung II

Blut- und Harnzuckerwerte von 10 Diabetikern in Abhängigkeit von der Therapieform.



Aus der Abb. II ist zu entnehmen, daß die Stoffwechsellage sich in allen Fällen wesentlich besserte, wenn von der alleinigen Tolbutamid- bzw. Biguanid-behandlung auf eine Therapieform übergegangen wurde, bei der beide Antidiabetica kombiniert in der vorher ermittelten Dosis gegeben wurden.

IV. DISKUSSION

Bei einer kritischen Betrachtung des vorliegenden Schrifttums und der eigenen Ergebnisse läßt sich sagen, daß die Biguanide einen kleinen, jedoch im Einzelfall bedeutsamen Indikationsbereich in der Diabetestherapie besitzen. Aus der Besprechung der zahlreichen Publikationen anderer Autoren war zu ersehen, daß für den Erfolg oder Mißerfolg der Behandlung bzw. das Auftreten von Nebenerscheinungen die Schwere des vorliegenden Diabetes einerseits und die Höhe der verwendeten Biguaniddosis andererseits ausschlaggebend sind. Trotz des extrapan-kreatischen Wirkungsmechanismus der Biguanide können diese Substanzen insofern nicht als Insulinersatz angesehen werden, als ihre Wirksamkeit offensichtlich an gewisse Mengen körpereigenen oder exogen zugeführten Insulins gebunden ist. Die

von verschiedenen Autoren beobachteten gastrointestinalen Nebenerscheinungen wie auch vereinzelte Ketoacidosen, lassen sich fast durchweg auf die Verabreichung zu hoher Biguaniddosen zurückführen. Solche Überdosierungen sind aber stets die Folge von Versuchen, auch schwere Fälle von Diabetes mellitus mit Biguaniden zu behandeln. Man muß deswegen hierbei von einer Überschätzung dieser Medikamente und einer Nichtbeachtung ihres engen Indikationsbereiches sprechen. Wenn umgekehrt andere Autoren über eine sehr niedrige Erfolgsziffer bei ihren biguanidbehandelten Diabetikern und auch über selten oder nie auftretende Nebenerscheinungen berichten, so stellt sich bei solchen Mitteilungen die Frage, ob die Substanzen hier nicht unterdosiert verabreicht worden sind.

Unsere eigenen Untersuchungen sollten bei Berücksichtigung eines homogenen Patientengutes unter sorgfältiger Testung der Toleranzgrenze der Biguanide einen Beitrag liefern, in welchem Bereich und bei welchen Gruppen von Diabetikern die Biguanide von therapeutischem Interesse sind. Zu diesem Zweck wurden vergleichende Untersuchungen angestellt, die sich auf die in der Literatur geschilderten drei Anwendungsformen der Biguanide bezogen. Die Ergebnisse von zehn mit Butylbiguanid behandelten Altersdiabetikern, die zuvor mit Tolbutamid erfolgreich behandelt worden waren, zeigten, daß die Biguanide ebenfalls eine befriedigende Stoffwechsellage herbeiführen konnten. Die Behandlung von 20 insulinbehandelten instabilen Zuckerkranken führte bei Anwendung einer kombinierten Insulin-Biguanidtherapie in knapp der Hälfte der Fälle zu einer Stabilisierung der Stoffwechsellage. Zehn Diabetiker, deren Einstellung bei Verabreichung von Sulfonylharnstoffen oder Butylbiguanid nur ungenügend war, konnten bei gleichzeitiger Anwendung beider genannten Antidiabetica in eine gute Stoffwechsellage gebracht werden.

V. ZUSAMMENFASSUNG

Die vorliegende Arbeit sollte einen Einblick in das über die Biguanide vorliegende Schrifttum geben und über vergleichende Untersuchungen berichten. Es wurde dabei das Gebiet nur vom Klinischen her bearbeitet, während Theorien über den Wirkungsmechanismus der Antidiabetica unerwähnt blieben.

Voraussetzung für die Wirksamkeit, d. h. eine Blutzuckersenkung der Biguanide, scheint ein manifester Diabetes zu sein. Die latente Zuckerkrankheit sowie der normale Blutzuckerspiegel werden durch die Biguanidgaben nicht beeinflusst. Am besten eignen sich für eine Therapie mit Biguaniden Fälle von leichtem Altersdiabetes, welche gewöhnlich nur eine niedrige Dosis benötigen. Bei diesen Kranken ist eine geringe Menge an endogenem Insulin vorhanden, die für eine dauerhafte erfolgreiche Biguanidbehandlung unbedingt Voraussetzung ist. Jugendliche Diabetiker jedoch haben zu wenig oder gar kein körpereigenes Insulin

und können deswegen nur selten mit Biguaniden allein eingestellt werden. In diesen Fällen muß vielmehr Fremdinsulin zugeführt werden; zusätzliche Gaben von Biguaniden können in diesen Fällen lediglich zu einer Stabilisierung der Stoffwechsellage oder zu einer Insulineinsparung führen.

Die Biguanide scheinen nach dem vorliegenden Schrifttum kaum toxische Eigenschaften zu besitzen. Es sind bisher nur zwei Fälle von Thrombocytopenien mitgeteilt worden, die sofort nach Absetzen des Antidiabeticums wieder verschwanden. Die Frage des Auftretens von Ketoacidosen während der Biguanidtherapie wird in der Literatur unterschiedlich beantwortet. Einige Autoren fanden während der Behandlung ein gehäuftes Vorkommen - WALKER teilt sogar einen Todesfall mit -, andere Untersucher beobachteten ein Verschwinden von allerdings leichten Acidosen während der Biguanidtherapie. In eigenen Versuchen wurde eine Abnahme der Neigung zur Ketoacidose festgestellt, wenn Biguanide zugeführt wurden. Allerdings scheint die antiketogene Wirkung nur in leichten Fällen ausreichend zu sein, in schweren Fällen ist die Anwendung von Insulin bzw. die Erhöhung seiner Dosis unumgänglich.

Die Anwendung der Biguanide wird durch bei Überdosierung auftretende gastrointestinale Nebenerscheinungen begrenzt, welche nur durch Reduzierung der Dosis oder Absetzen dieser Antidiabetica sicher beherrscht werden können. In vielen Fällen von leichter Zuckerkrankheit ist auch eine kombinierte Sulfonylharnstoff-Biguanidtherapie indiziert. Wenn nämlich keines der beiden genannten Medikamente allein zu einer ausreichenden Einstellung führt, kann bei gleichzeitiger Gabe von Sulfonylharnstoffen und Biguaniden häufig eine befriedigende Stoffwechsellage erzielt werden. Eigene Versuche konnten dies bestätigen. Hypoglykämische Reaktionen kommen bei einer alleinigen oder mit Sulfonylharnstoffen kombinierten Biguanidtherapie praktisch nie vor; zusätzlich zum Insulin verabreichte Biguanide lassen hypoglykämische Reaktionen seltener und in milderer Form auftreten. Betrachtet man die bisher gewonnenen Ergebnisse, so läßt sich folgendes sagen: Die Biguanide haben einen relativ kleinen Indikationsbereich; ihre Bedeutung in der Diabetestherapie ist aber dadurch gegeben, daß sie - gemeinsam mit anderen Antidiabetica verabreicht - deren therapeutische Wirkung verstärken können.

VI. LITERATURVERZEICHNIS

1. Albahary, C., S. Martin: Les méfaits des antidiabétiques de synthèse.
La Semaine des Hôpitaux Therapie 36, S. 607 (1960)
2. Azerad, E. und Lubetzki: Traitement du diabète par le N-N-diméthyl diguanide (LA 6023)
La Presse medicale 19, S. 765-767 (1959)
3. Beaser, S.B.: Therapy of diabetes mellitus with combinations of drugs given orally.
The New England Journal of Medicine S. 1207 (1958)
4. Bergen, S.S. and W.S. Norton: Clinical and metabolic effects of phenetyl-biguanide.
Diabetes 9, 183 (1960)
5. Beringer, A.: Zur Behandlung der Zuckerkrankheit mit Biguaniden.
Wiener Med. Wochenschrift Nr. 43, S. 880 (1958)
6. Beringer, A. und H. Thaler: Zur oralen Diabetesbehandlung.
Die Medizinische Nr. 1, S. 41 (1959)
7. Bernhard, H.: Ergebnisse der Biguanidtherapie des Diabetes.
Med. Klinik Nr. 20, S. 883 (1961)
8. Bloch, J. und A. Lenhardt: Vorläufiger Bericht über die Erfahrungen mit W32 und W37 an 71 diabetischen Patienten.
Internationales Biguanid-Symposium, Aachen 12./13. 5. 60, S. 149 (Georg Thieme, Stuttgart, 1960)
9. Bradley, R.F.: Role of oral blood sugar-lowering agents in the management of diabetes.
Annals New York Academy of Sciences, S. 513 (1960)
10. Buding, A., J. Schneeweiß und E. Bock: Klinische Beobachtungen und Erfahrungen in der Behandlung des Diabetes mellitus mit Biguaniden.
Internationales Biguanid-Symposium, Aachen 12./13. 5. 60, S. 140 (Georg Thieme, Stuttgart, 1960)
11. Butterfield, W.J.H., I.K. Fry, M.J. Wichelow: The hypoglycemic action of phenformin.
The Lancet, S. 563, (1961)
12. Creutzfeldt, W.: Diskussionsbemerkung
Internationales Biguanid-Symposium, Aachen 12./13. 5. 60, S. 63 (Georg Thieme, Stuttgart, 1960)

13. Creutzfeldt, W., H.D. Söling: Orale Diabetestherapie und ihre experimentellen Grundlagen.
Ergebnisse der Inneren Medizin und Kinderheilkunde, Neue Folge, 15. Band (1960)
14. Creutzfeldt, W., H.D. Söling: Toxizität und Nebenwirkungen der Guanidine und Biguanide.
Internationales Biguanid-Symposium, Aachen 12./13. 5. 60, S. 37 (Georg Thieme, Stuttgart, 1960)
15. Deuil, R.: Le traitement du diabète par les hypoglycémifiants oraux. (Sulfamides et biguanidines).
Rev. Prat. S. 2985 (1959)
16. Dolger, H.: Combination of DBI with tolbutamide in diabetic therapy. Symposium on "A New Hypoglycemic Agent, Phenformin (DBI)", Houston (Texas) (1959)
17. Dolger, H.: An assessment of oral antidiabetic therapy. Journal of the Mount Sinai Hospital Vol. 27, S. 33, Nr. 1 (1960)
18. Fabrykant, M., B.J. Ashe: Use of long-acting Phenformin (DBI-TD) with insulin in insulin-dependent diabetes.
Metabolism, Vol. 10 S. 684 (1961)
19. Fajans, St. S., J.A. Moorhouse, H. Doorenbos, L.H. Louis and J.W. Conn: Metabolic effects of phenethylbiguanide in normal subjects and in diabetic patients.
Diabetes 9, S. 194 (1960)
20. Ferguson, A.W., P.L. Harpe, J.W. Farquhar: Dimethyldiguanide in the treatment of diabetic children.
The Lancet I, S. 1367 (1961)
21. Frank, E., M. Nothmann und A. Wagner: Über synthetisch dargestellte Körper mit insulinartiger Wirkung auf den normalen und diabetischen Organismus. Klin. Wochenschrift 5, S. 2100 (1926)
22. Frank, E. und A. Wagner: Über die experimentelle und klinische Wirkung des Dodekamethylendiguanids.
Klin. Wochenschrift 7, S. 1996 (1928)
23. McGavack, Th. M.: Diskussionsbemerkung
Seventeenth annual meeting of the Amer. Diabet. Assoc. New York City, Juni 1957. Diabetes 7, S. 91 (1958).
24. Gold, A.P.: Experience in long term use of DBI. Symposium on Phenformin (DBI) Toronto, 9. März 1962

25. Gold, A., J.F. Hamel, L.P. Krall, B.S. Leibel, R.J.B. McKendry:
Panel Discussion on DBI.
Applied Therapeutics (1960)
26. Granville-Grossman, K.L., S.Crawford, M.F. Crowley and A. Bloom:
Further experience with oral therapy in diabetes.
Brit. med.J., S. 841 (1959)
27. Gutsche, H. : Die Wirkung von oral gegebenem Biguanid und Sulfonylharnstoff
hinsichtlich eines Suchtestes für den latenten Diabetes.
Arzneimittelforschung Heft 12, S. 1127 (1961)
28. Hall, G.H., M.F. Crowley, A. Bloom: Oral treatment of diabetes (Trial of
Phenethyldiguanide (DBI)).
Brit. med.J. July 12, S. 71 (1958)
29. Hesse, E. und G. Taubmann: Über die Wirkung des Biguanids und seiner Deri-
vate auf den Zuckerstoffwechsel.
Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp.Path.Pharm. 142, S. 290 (1929)
30. Höpker, W. : Zur Frage der Wirkungsweise der Biguanide beim Diabetes mellitus.
Klin. Wochenschr. 11, S. 588 (1961)
31. Jackson, R.L. : Management of the young diabetic.
Current Therapie, S. 298 (1961)
32. Joncas, F. : Combination of DBI with a sulfonylurea in diabetic therapy.
Symposion on Phenformin (DBI) Toronto 9. 3. 1962
33. McKendry, J.B.R., K. Kuwayti and P.P. Rado: Clinical experience with
DBI (phenformin) in the management of diabetes.
Canad. med. Ass. J., S. 773 (1959)
34. Kleefield, E.A. : Phenformin DBI in management of unstable diabetes in
tuberculosis patients.
Symposion on "A New Hypoglycemic Agent (Phenformin, DBI)".
Houston (Texas) (1959)
35. Koopmann, C. : Erfahrungen mit Biguaniden in der Therapie des Diabetes
mellitus.
Internationales Biguanid-Symposion, Aachen 12./13. 5. 60, S. 130 (Georg
Thieme, Stuttgart, 1960)
36. Krall, L.P. : The biguanides: Their role in this era of the precise tool.
Annals New York Academy of Sciences, S. 603 (1959)

37. Krall, L.P. : The clinical utility of the biguanides.
Symposium on "A New oral hypoglycemic agent, Phenformin (DBI)" Houston (Texas) (1959)
38. Krall, L.P. : Oral agents in the treatment of diabetes.
Chicago Medical Society Bulletin, October I (1960)
39. Krall, L.P. and R.F. Bradley : Clinical evaluation of formamidylinourea, a new biguanide oral blood sugar lowering compound; comparison with other hypoglycemic agents.
Annals of Internal Medicine, Vol. 50, Nr. 3, S. 586 (1959)
40. Krall, L.P., R.F. Bradley und P. White : Klinische Erfahrungen mit den Biguaniden.
Internationales Biguanid-Symposium, Aachen 12./13. 5. 60, S. 86 (Georg Thieme, Stuttgart, 1960)
41. Krall, L.P. and R. Camerini-Davalos : Early clinical evaluation of a new oral non-sulfonylurea hypoglycemic agent.
Proc. Soc. Exp. Biol. (N. Y.) 95, S. 375 (1957)
42. Krall, L.P. and R. Camerini-Davalos : Clinical trials with DBI, a new nonsulfonylurea oral hypoglycemic agent. Arch. intern. Med. 102, S. 25 (1958)
43. Krall, L.P., P. White and R.F. Bradley : Clinical use of the biguanides and their role in stabilizing juvenile-type diabetes.
Diabetes 7, S. 468 (1958)
44. Lambert, T.H. : Clinical observations with a new hypoglycemic agent.
Clin. Res. 6, S. 91 (1958)
45. Leibel, B. : The use of phenformin as an adjunct to insulin in labile diabetes mellitus.
Symposium on Phenformin (DBI) Toronto, 9. 3. 1962
46. Lenhardt, A. : Der heutige Stand der peroralen Diabetestherapie nach Erfahrungen an 3 000 Diabetikern.
Wiener Klinische Wochenschrift S. 698 (1961)
47. Lisboa, P.E., N. Castel-Branco, M. Machado Sa Marques,
M. J. Arróbas et M. T. Cortez : Primeiros ensaios de terapêutica deambulatória da diabetes pela fenetil-diguanida (DBI).
J. Méd. (Porto) 39, S. 61 (1959)
48. Mehnert, H. : Über Wirkungsweise und Indikationsbereich oraler Antidiabetica.
Deutsche Med. Wochenschr. 30, S. 1273 (1958)

49. Mehnert, H. : Die kombinierte orale Diabetestherapie mit Sulfonylharnstoffen und Biguaniden.
Internationales Biguanid-Symposion, Aachen 12./13.5.60, S. 122 (Georg Thieme, Stuttgart, 1960)
50. Mehnert, H. : Diskussionsbemerkung.
Internation. Biguanid-Symposion, Aachen 12./13.5.60, S. 60
(Georg Thieme, Stuttgart, 1960)
51. Mehnert, H. : Die Bedeutung der Sulfonylharnstoffe und der Biguanide für die Behandlung des Diabetes mellitus.
Chemotherapia 2, S. 262 (1961)
52. Mehnert, H. und L.P. Krall : Möglichkeiten und Grenzen der Diabetestherapie mit Biguanidderivaten.
Dtsch. med. Wochenschr. S. 577 (1960)
53. Mehnert, H. und W. Seitz : Klinische Erfahrungen mit dem blutzuckersenkenden Biguanid DBI.
Münchener med. Wochenschr. 1958, S. 1056
54. Mehnert, H. und W. Seitz : Weitere Ergebnisse der Diabetesbehandlung mit blutzuckersenkenden Biguaniden.
Münchener med. Wochenschr. 100, S. 1849 (1958)
55. Michel, W. : Akute Belastungen mit Biguaniden bei Gesunden und Diabetikern.
Internationales Biguanid-Symposion, Aachen 12./13.5.60, S. 111 (Georg Thieme, Stuttgart, 1960)
56. Moss, J.M., D.E. Delawter, S.A. Tyroler, J.B. Field, Phenformin in diabetic treatment.
Medical Times, Vol. 89, Nr. 6, June 1961
57. Nabarro, J.D.N. : Clinical effectiveness of insulin substitutes. British. med. Bull, Vol. 16, Nr. 3, S. 255 (1960)
58. Odell, W.D., D.C. Tanner, D.F. Steiner and R.H. Williams :
Phenethyl-amyl and isoamylbiguanide in the treatment of diabetes mellitus
Arch. intern. Med. 102, S. 520 (1958)
59. Otto, H. : Erste Erfahrungen mit Biguanid-Verbindungen in der Therapie des Diabetes mellitus.
Vortrag, Bad Neuenahr, 10.5.1958
(Rheinisch-Westfälische Gesellschaft für Innere Medizin)
60. Otto, H. : Diskussionsbemerkung. Internationales Biguanid-Symposion, Aachen 12./13.5.60, S. 65 (Georg Thieme, Stuttgart, 1960)

61. Otto, H. : Untersuchungen mit Phenyläthylbiguanid (DBI) bei stoffwechselgesunden Menschen.
Internationales Biguanid-Symposion, Aachen 12./13. 5. 60, S. 97 (Georg Thieme, Stuttgart, 1960)
62. Perkin, F.S. : DBI in true labile or brittle diabetes. Emphasizing influence on neuropathologie.
Symposion on "A New Hypoglycemic Agent, Phenformin (DBI)".
Houston (Texas) (1959)
63. Von Planta, F. : Klinische Beurteilung einiger Biguanide. Internationales Biguanid-Symposion, Aachen 12./13. 5. 60, S. 145 (Georg Thieme, Stuttgart 1960)
64. Pomeranze, J. : A. new hypoglycemic agent. J. clin. Endcr. 17, 1011 (1957)
65. Pomeranze, J., H. Fujiy and G. T. Mouratoff: Clinical report of a new hypoglycemic agent.
Proceedings of the Society for Experimental Biologie and Medicine 95, S. 193 (1957)
66. Pomeranze, J. and R. J. Gadek: Nineteen month experience with a new hypoglycemic drug.
In: Diabetes mellitus. 3. Kongress d. Intern. Diab. Federation Düsseldorf 1959, S. 440 (Stuttgart: G. Thieme Verlag)
67. Pomeranze, J., G. T. Mouratoff, R. J. Gadek and E. J. King:
Phenethylbiguanide, a new orally given hypoglycemic agent.
J. Amer. Med. Ass. Vol. 171, S. 252 (1959)
68. Radding, R. S., J. I. McHenry, W. B. Neely, F. R. Lummis:
Phenethylbiguanide - clinical experiences with timed-disintegration capsules in stable diabetes mellitus.
Presented-Geneva, Switzerland, June 1961
Congress of the International Diabetes Federation, Genf 14. 7. 1961
69. Radding, S. and S. J. Zimmermann: Phenethylbiguanide - Comparative study of tablets and timed-disintegration capsules.
Metabolism Vol. 10, Nr. 3, S. 238 (1961)
70. Rosenkranz, A. : Die Beeinflussung des Diabetes mellitus durch Biguanid (DBI) im Kindesalter.
Wiener Med. Wochenschrift 52, S. 1034 (1959)
71. Rosenkranz, A. : Möglichkeiten der Biguanidbehandlung des kindlichen Diabetes
Internationales Biguanid-Symposion, Aachen 12./13. 5. 60, S. 127 (Georg Thieme, Stuttgart, 1960)

72. Rosenkranz, A. : Langzeitergebnisse der kombinierten Insulin-Biguanidtherapie beim Diabetes mellitus.
Wiener Klinische Wochenschr. S. 758 (1961)
73. Sadow, H.S. : Überblick über experimentelle und klinische Erfahrungen mit der Biguanidtherapie in den Vereinigten Staaten und Kanada.
Internationales Biguanid-Symposium, Aachen 12./13. 5. 60, S. 69 (Georg Thieme, Stuttgart, 1960)
74. Sadow, H.S. : Mechanistic Basis for the selection of hypoglycemic therapies.
Symposium on Phenformin (DBI), Toronto, 9. 3. 1962
75. Sadow, H.S. : N. Baxter and F.F. Teller: Phenformin.
Maryland State Medical Journal Vol. 2, S. 76 (1962)
76. Sauer, H. : Die Biguanidtherapie des Diabetes mellitus.
Fortschritte der Medizin, Nr. 22, S. 605 (1961)
77. Schilling, I. : Über die orale Behandlung des Diabetes mellitus mit Biguaniden.
1. u. 2. Mitteilung.
Z. ges. inn. Med. 15, S. 705 (1959), 16, S. 753 (1959)
78. Schilling, I. : Einfluß der Biguanidderivate auf die Herztätigkeit bei Diabetikern.
Zeitschr. f. Innere Medizin Nr. 16, S. 775 (1960)
79. Schneeweiß, J., E. Bock und A. Buding: Biguanide in der Therapie des Diabetes mellitus.
Deutsche med. Wochenschr. 50, S. 2176 (1960)
80. Schneider, T., S. Lopis and W.M. Politzer: DBI (Phenethylbiguanide) in the treatment of diabetes mellitus.
South African Medical Journal, Vol. 34, S. 301 (1960)
81. Schricker, K. Th. : Erfahrungen mit Biguaniden unter Berücksichtigung der Magenverträglichkeit.
Internationales Biguanid-Symposium, Aachen 12./13. 5. 60, S. 56 (Georg Thieme, Stuttgart, 1960)
82. Seydl, G. und H. Schulleri: Zur Behandlung des Diabetes mellitus mit Biguanid.
Med. Klin. S. 1081 (1959)
83. Skillman, T.G., F.A. Kruger und G.J. Hamwi: Metabolic and endocrine studies with phenethylbiguanide (DBI). Diabetes 8, 274 (1959)
84. Slotta, K.H. und R. Tschesche: Über Biguanide. - II -
Die blutzuckersenkende Wirkung der Biguanide.
Ber. dtsch. chem. Ges. 62b, S. 1398 (1929)

85. Spühler, O. : Die synthetischen Antidiabetica.
Schweizerische med. Wochenschr. 9, S. 193 (1960)
86. Steigerwaldt, F. : Klinische Anwendung und Indikationsbreite des Buformin (Silubin).
Deutsche med. Wochenschr. 59, S. 2176 (1960)
87. Steigerwaldt, F. : Diskussionsbemerkung.
Internationales Biguanid-Symposium, Aachen 12./13. 5. 60, S. 62 (Georg Thieme, Stuttgart, 1960)
88. Steigerwaldt, F. : Diskussionsbemerkung.
Internationales Biguanid-Symposium, Aachen 12./13. 5. 60, S. 64 (Georg Thieme, Stuttgart, 1960)
89. Steigerwaldt, F. : Die orale Diabetestherapie.
Der Internist, Heft 7, S. 309 (1960)
90. Sterne, J. : Du nouveau dans les antidiabétiques le NN-Dimethyl-Diguanidine (NN.D.G.).
Maroc Medical Nr. 36, S. 1295 (1957)
91. Sterne, J. : Traitement du diabète sucré par la N-N-Dimethyl-Guanil Guanidine (La. 6032, glucophage).
Thérapie, 15, S. 625 (1959)
92. Sterne, J. : Die Toxikologie der antidiabetischen Biguanide, N-N-Dimethyl-Guanyl-Guanidin.
Internationaler Kongress Genf, Juli 1961
93. Sterne, J. et D. Duval : Effets hypoglycémisants de la N-N-dimethyldiguanidine. Verh. 3. Kongr. Int. Diab. Fed. Düsseldorf 1958 in "Diabetes mellitus" S. 443 (Georg Thieme, Stuttgart, 1959)
94. Sugar, S.J.N., L.J. Thomas, T.M. Eugenio, S. Tatlier: Phenformin (DBI) in the management of diabetes mellitus. Medical Annals of the District of Columbia, Vol. 18, 8 (1959)
95. Tranquada, R.E., Ch.R. Kleeman and J. Brown: Clinical trials with phenethyl-diguanide in selected patients.
Amer. J. med. Sci., 238, S. 187 (1959)
96. Ungar, G., L. Freedman and S.L. Shapiro: Pharmacological studies of a new oral hypoglycemic drug.
Proc. Soc. exp. Biol. 95, S. 190 (1957)

97. Unger, R.H., L.L. Madison and N.W. Carter: Tolbutamide-Phenformin in ketoacidosis-resistant patients.
The Journal of the American Medical Association, Vol. 174, S. 2132 (1960)
98. Walker, R.S. : Preliminary observations on phenethylbiguanide.
Brit.med.J. S. 405 (1959)
99. Walker, R.S. and A.L. Linton: Phenethyldiguanide:
A dangerous side-effect.
Brit. med. J. S. 1005 (1959)
100. Walker, R.S., A.L. Linton, W.S.T. Thomson: Mode of action and side-effects of phenformin hydrochloride.
Brit. med. J. S. 1567 (1960)
101. Watanabe, C.K. : Studies in the metabolic changes induced by administration of guanidine bases.
J.Biolog. Chem., 33, S. 253 (1918)
102. Weller, Ch., M. Linder: Continuous blood glucose measurements in diabetics given phenformin timed-disintegration capsules.
Metabolism Vol. 10, Nr. 9 (1961)
103. Williams, R.H., D.C. Tanner and W.P.Odell: Hypoglycemic actions of phenethyl-, amyl-, and isoamylidiguanide.
Diabetes 7, S. 87 (1958)

Herrn Professor Dr. W. S E I T Z danke ich für die Überlassung
des Themas.

Herrn Dr. H. M E H N E R T danke ich für seine liebenswürdige
Hilfe, mit der er mir stets bei allen Schwierigkeiten meiner Arbeit
zur Seite stand.

LEBENS LAUF

Am 9. November 1935 wurde ich in Berlin-Dahlem als Sohn des Ingenieurs Johannes Appel und seiner Ehefrau Else, geb. Föllmer, geboren.

Mit sieben Jahren kam ich in die Volksschule. Von 1946 ab besuchte ich neun Jahre das Berliner Gymnasium "Canisius Kolleg" und bestand dort 1955 die Reifeprüfung.

Nach dem Abitur begann ich im gleichen Jahre mit meinem Medizinstudium an der Freien Universität Berlin. Im Herbst 1957 legte ich dort meine ärztliche Vorprüfung ab, um mein Studium an der gleichen Universität fortzusetzen und im Oktober 1961 die ärztliche Prüfung ebendort zu bestehen.

Im Herbst 1961 siedelte ich nach München über und begann im Dezember des gleichen Jahres mit der Arbeit an meiner Inaugural-Dissertation.

Seit November 1961 bin ich als Medizinalassistent tätig.



